

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1979 - N° 122

**REACTION DU GREFFON CONTRE L'HOTE
APRES TRANSPLANTATION DE MOELLE OSSEUSE
DANS LES DEFICITS IMMUNITAIRES COMBINES SEVERES
(ETUDE EXPERIMENTALE ET CLINIQUE)**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Mars 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christian GENIN

Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 21 Mai 1950

à LYON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554215_0025

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1979 - N° 122

**REACTION DU GREFFON CONTRE L'HOTE
APRES TRANSPLANTATION DE MOELLE OSSEUSE
DANS LES DEFICITS IMMUNITAIRES COMBINES SEVERES
(ETUDE EXPERIMENTALE ET CLINIQUE)**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Mars 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christian GENIN

Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 21 Mai 1950

à LYON

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
FACULTE DE MEDECINE LYON-2

Année 1984 - 1985

REACTION EN DIRECTION CONTRE L'HYDRE
APRES TRANSPLANTATION DE MOELLE OSSEUSE
DANS LES DEFICITS IMMUNITAIRES CONNUS SEVERES
(ETUDE EXPERIMENTALE ET CLINIQUE)



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine

par M. Christian GENIN

le 15

Christian GENIN

Docteur en Médecine

le 15 mai 1985

à LYON

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président : Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Mr le Professeur EL BAZ

Deuxième Vice-Président : Mr E. OUDIN, Maitre Assistant

Troisième Vice-Président : Mlle A. ECHALLON, Etudiante

Secrétaire Général de l'Université : Mr J. RAMBAUD, Administrateur civil

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.)

Faculté de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Professeur B. SALLE

Faculté de Médecine ALEXIS CARREL : Mr le Professeur R. MORNEX

U.E.R. de Médecine LYON NORD : Mr le Docteur J.P. NEIDHARDT, Maitre de Conférences

Faculté de Médecine LYON SUD : Mr le Professeur J. NORMAND

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur C.A. BIZOLLON

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr le Professeur A. MORGON

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr J.P. REVILLARD, Maitre de Conférences

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur EPS

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur P. PICARD

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur J. DELMAU

U.E.R. de Chimie Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur R. GINET

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mlle le Professeur J.F. WORBE

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur M. GUSAKOW

I.U.T. 1 : Mr le Professeur A. VILLE

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur ENSAM

Observatoire de Lyon : Mr G. MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de Mécanique : Mlle le Professeur G. COITE-BELLOT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

PROFESSEURS TITULAIRES

Mrs AIMARD Gilbert	Neurologie
BRAILLON Georges	Anatomie
COLOMB Daniel	Dermatologie
GUILLEMIN Georges	Clinique Chirurgicale
LATARJET Michel	Clinique Chirurgicale
LOUISOT Pierre	Biochimie Générale et Médicale
MAYER Marcel	Cancérologie
MOLLARD Pierre	Chirurgie Infantile
NORMAND Jean	Cardiologie
NOTTER Armand	Gynécologie Obstétrique
PINET Edouard	Radiologie
ROBERT Jacques	Génétique Médicale
SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
TOLOT François	Médecine Interne - Médecine du Travail
VACHON Alphonse	Clinique Médicale - Maladies de l'Appareil Digestif

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mrs BOUVIER Maurice	Rhumatologie
GILLY Robert	Pédiatrie
LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
MORET Robert	Biophysique
PERRIN-FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
VIALIER-RAYNARD Jean	Bactériologie - Virologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mrs ARCHIMBAUD Jean Pierre	Urologie
BERARD Philippe	Chirurgie Générale
BERTRAND Jean Louis	Maladies Infectieuses
CABANAC Michel	Physiologie
CHALPSAUR Gérard	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
CROISILLE Marc	Radiologie
DE VILLARD Régis	Neuro-Psychiatrie
DUBOIS Paul	Histologie
DUCLAUX Roland	Physiologie
HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
JEANNEROD Marc	Médecine Expérimentale
JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
LAIR Jacques	Stomatologie
LEVRAT Roger	Médecine Interne
LOIBARD PLATET Roger	Séméiologie Chirurgicale
MICHEL Albert	Anesthésiologie
PALIARD Pierre	Séméiologie Médicale
REBOUILLAT Jacques	Chirurgie Générale
REVILLARD Jean-Pierre	Néphrologie
RICHARD Michel	Biochimie Générale et Médicale
ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
TERRET Hubert	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
TETE Roger	Médecine Interne
THOULON Jean Marie	Gynécologie Obstétrique
TOUBOUL Paul	Cardiologie
TREPO Christian	Hépto-Gastro-Entérologie
TRILLET Marc	Neurologie

COMPOSITION DU JURY

Président : : Monsieur le Professeur J. TRAEGER
UER Lyon-Nord

Assesseurs : Monsieur le Professeur R. FRANCOIS
UER Alexis-Carrel

Monsieur le Professeur R. GILLY
UER Sud-Ouest

Monsieur le Professeur F. FREYCON
UER Saint-Etienne

Monsieur le Professeur Agrégé C. GRISCELLI
UER Paris VI

Monsieur le Docteur J. L. TOURAINE

A la mémoire de notre grand-père, dont l'action au service des malades a contribué, très jeune, à notre orientation.

A la mémoire de notre père, dont le courage et le don total de sa vie pour une cause à laquelle il croyait force notre estime.

A notre mère, à qui nous devons beaucoup. Elle a toujours lutté avec acharnement dans les moments difficiles, faisant l'admiration de tous. Nos relations très étroites et confiantes nous ont aidés tout au long de nos études et ont fortement contribué à notre réussite. Elle gardera toujours une place à part.

A notre femme, dont l'influence a déjà marqué notre vie. Sa présence à nos côtés est un soutien solide et le garant d'un plein épanouissement. Avec tout notre amour.

A notre petite Armelle.

A Henri-Gilles, Agnès et Nicolas.

A toute notre famille .

A nos beaux-parents, qui nous ont accueilli avec tant de chaleur.

A Dominique, Yves, Brigitte et Bernard.

A toute notre belle-famille.

A tous les médecins de notre famille et belle-famille.

A tous nos amis.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur J. TRAEGER

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter de présider cette thèse.

Très tôt, nous avons eu le privilège d'apprécier sa science, son sens aigu de l'organisation, le soutien efficace qu'il apporte à ses élèves et nous sommes fiers d'avoir été formé dans la grande école qu'il a su créer.

Nous nous réjouissons de pouvoir continuer à travailler en étroite collaboration avec son équipe.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse admiration.

A nos Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur R.FRANCOIS

Des liens tout particuliers nous unissent à lui depuis longtemps.

Il a su, dans des moments difficiles, nous encourager et n'a jamais cessé de nous prodiguer conseils et aide efficace pour notre formation. Nous lui devons beaucoup, qu'il soit assuré de notre sincère et profonde gratitude.

Les circonstances ont modifié notre orientation initiale et nous ont dirigé vers une autre spécialité. Nous lui garderons toujours un attachement affectueux et respectueux.

Monsieur le Professeur R.GILLY

La richesse de ses connaissances, la rigueur de son jugement, l'affection qu'il porte à ses petits malades nous ont tout de suite conquis au cours d'un semestre passé dans son service qui nous a attiré vers la Pédiatrie.

C'est lui qui le premier nous a confié un travail et nous l'a fait présenter devant un auditoire international.

Depuis lors il n'a cessé de nous témoigner un intérêt renouvelé et une confiance chaleureuse qui nous ont fortement encouragés. Nous sommes heureux de lui témoigner ici notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur F.FREYCON

Un semestre dans son service nous a fait apprécier l'étendue de son savoir, sa capacité de travail et sa volonté exigeante de progresser et faire progresser ses élèves. Il a forcé notre admiration.

L'intérêt qu'il porte à l'immunologie et celui de Madame le Docteur FREYCON pour la néphrologie permettront de poursuivre et de développer une collaboration fructueuse dans l'avenir.

Nous le remercions respectueusement pour tout ce qu'il nous a appris, pour l'enthousiasme qu'il a su nous communiquer et pour la gentillesse avec laquelle il nous a toujours reçu.

Monsieur le Professeur Agrégé C.GRISCELLI

Nous sommes particulièrement heureux et honoré qu'il ait bien voulu accepter de nous fournir les observations de ses malades et de juger cette thèse.

Il a su créer à Paris une unité d'Immunohématologie de niveau international, unique en France. Son dynamisme, sa connaissance parfaite de son sujet, son esprit en perpétuelle recherche du nouveau nous ont tout de suite impressionné.

La chaleur et la simplicité de son accueil nous ont très vite mis en confiance.

Qu'il soit sincèrement remercié et assuré de notre gratitude pour sa bienveillance.

Monsieur le Docteur J.L.TOURAINE

C'est l'inspirateur de notre thèse.

Depuis cinq ans, il nous a fait découvrir l'immunologie et a guidé avec bienveillance nos premiers pas au laboratoire.

Son esprit brillant, sa connaissance très approfondie de sa spécialité, son don pour l'enseignement nous ont permis de beaucoup progresser.

Cette thèse veut être l'aboutissement de notre collaboration: son sujet s'est imposé facilement à nous, résumant succinctement une partie du travail biologique et clinique réalisé ensemble.

Nous espérons qu'elle ne le décevra pas.

Ses conseils compétents et judicieux, son intérêt évident pour notre réussite, ses preuves répétées d'amitié nous ont beaucoup aidés et encouragés.

Nous espérons pouvoir continuer à travailler étroitement avec lui.

Qu'il soit assuré de notre grande reconnaissance et de notre sincère amitié.

A notre Patron

Monsieur le Professeur Agrégé F.C.BERTHOUX

Nos voies ont été longtemps parallèles avant de se rencontrer.

Le même intérêt pour la Pédiatrie, puis pour la Néphrologie et l'Immunologie nous a ensuite rapprochés tout naturellement.

Un semestre dans son service nous a permis d'apprécier une connaissance parfaite de la Néphrologie, une curiosité d'esprit et une rigueur de raisonnement remarquables, toutes orientées vers une recherche immunologique appliquée à résoudre des problèmes concrets posés par les malades.

Son dynamisme, sa ténacité et sa compétence lui ont permis de créer un service moderne et de constituer progressivement une équipe dont nous avons maintenant la grande chance de faire partie.

Nous espérons que nos prochains séjours à Paris et aux Etats-Unis nous permettront d'acquérir la formation qu'il souhaite et que nous pourrons le seconder efficacement sans le décevoir.

Qu'il soit assuré de tout notre dévouement et de notre sincère amitié.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

Externat :

Monsieur le Pr. F.TOLOT

Monsieur le Pr. A.VACHON

Monsieur le Pr.M.PLAUCHU

Monsieur le Pr.A.LATARJET

Monsieur le Pr.D.COLOMB

Monsieur le Pr.R.GILLY

Internat:

Monsieur le Dr.C.KOHLER

Monsieur le Pr.J.TRAEGER

Monsieur le Pr.P.MONNET

Monsieur le Pr.F.FREYCON

Monsieur le Pr.Ag.F.BERTHOUX

Monsieur le Pr.F.LARBRE

Monsieur le Pr.M.PONT

PLAN

I. INTRODUCTION	1
1. TRANSPLANTATION DE MOELLE OSSEUSE ET REACTION DU GREFFON CONTRE L'HOTE	1
2. DEFINITION DE LA GvH	3
3. CONCEPT DE DEUX SYSTEMES IMMUNITAIRES	4
II. HISTORIQUE	6
III. MOYENS D'ETUDE DE LA GvH	7
1. MODELES EXPERIMENTAUX IN VIVO	7
1.1. <u>GvH SYSTEMIQUE</u>	8
1.1.1. TEST DE SIMONSEN	8
1.1.2. INHIBITION DE L'ACTIVITE HEMATOPOIETIQUE DE LA MOELLE OSSEUSE	8
1.1.3. ACTIVITE PHAGOCYTAIRE DU SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL	9
1.1.4. NUMERATION DES FOYERS D'INFILTRATION PERIPORTALE	9
1.1.5. GvH XENOGENIQUE	9
1.2. <u>GvH REGIONALE. TEST DU GANGLION POPLITE</u>	10
1.3. <u>GvH LOCALE</u>	10
1.3.1. INJECTION INTRADERMIQUE	10
1.3.2. INJECTION SOUS LA CAPSULE RENALE	11
1.3.3. TEST DE BURNET	11

2. <u>EQUIVALENTS IN VITRO DE LA GvH</u>	12
2.1. <u>GvH IN VITRO</u>	12
2.2. <u>REACTION LYMPHOCYTAIRE MIXTE (MLR)</u>	12
2.3. <u>LYMPHOCYTOTOXICITE A MEDIATION CELLULAIRE (CML)</u>	13
2.4. <u>TEST DES LYMPHOCYTES STIMULES (PLT)</u>	13
 IV. <u>HISTOCOMPATIBILITE</u>	15
 1. <u>LE COMPLEXE HLA MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE DE LA SOURIS</u>	15
1.1. <u>LE SYSTEME H2: ANTIGENES SERODETERMINES(SD)</u>	15
1.2. <u>LES DETERMINANTS DEFINIS PAR CULTURE LYMPHOCYTAIRE (LD)</u>	16
1.3. <u>LES GENES Ir</u>	16
1.4. <u>LES GENES Ia</u>	17
2. <u>LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE DE L'HOMME</u>	17
2.1. <u>LE SYSTEME HLA</u>	17
2.2. <u>LA SERIE ALLELIQUE HLA D</u>	19
2.3. <u>LES GENES Ir CHEZ L'HOMME</u>	19
2.4. <u>LES GENES DR</u>	19
3. <u>LA REGION HLA D</u>	20
4. <u>IMPORTANCE DU COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE DANS LA GvH</u>	21
4.1. <u>LA COOPERATION ENTRE LES DETERMINANTS LD ET SD</u>	22
4.2. <u>ROLE DES ANTIGENES DR</u>	22

5. <u>LES SYSTEMES D'HISTOCOMPATIBILITE</u>	
<u>SECONDAIRES</u>	23
5.1. <u>LE SYSTEME Mls CHEZ LA SOURIS</u>	23
5.2. <u>LES SYSTEMES D'HISTOCOMPATIBILITE</u>	
<u>LIES AU SEXE</u>	24
 V. <u>LES CELLULES RESPONSABLES</u>	
<u>DE LA GvH</u>	27
1. <u>ROLE DES CELLULES ET DES ANTICORPS</u>	
<u>DU DONNEUR</u>	27
1.1. <u>INTERACTIONS ENTRE LES CELLULES T</u>	
<u>DU DONNEUR</u>	29
1.2. <u>DEVENIR DES CELLULES DU DONNEUR</u>	
<u>ET CINETIQUE DE LA REACTION</u>	31
1.3. <u>EFFET DE LA PREIMMUNISATION</u>	33
1.4. <u>EFFET DES ANTICORPS DU DONNEUR</u>	33
2. <u>RECRUTEMENT, ROLE DES CELLULES DE L'HOTE</u>	33
3. <u>GvH EN FONCTION DE L'AGE</u>	35
4. <u>ROLE DES MACROPHAGES ET DES AUTRES</u>	
<u>CELLULES</u>	36
5. <u>INFLUENCE DE L'INFECTION SUR LA GvH</u>	36

VI. TENTATIVES EXPERIMENTALES

<u>DE CONTROLE DE LA GvH</u>	40
1. <u>ETAT DE "NON REPONSE SPECIFIQUE"</u>	40
1.1. <u>SUPPRESSION DES CLONES ACTIFS</u> <u>CONTRE L'HOTE</u>	41
1.2. <u>APPARITION D'ANTICORPS BLOQUANTS</u>	41
1.3. <u>APPARITION DE CELLULES T SUPPRESSIVES</u>	42
2. <u>TECHNIQUES DE CONDITIONNEMENT</u>	42
2.1. <u>CONDITIONNEMENT NON IMMUNOLOGIQUE</u> <u>DU TRANSPLANT</u>	43
2.1.1. FRACTIONNEMENT CELLULAIRE SUR GRADIENT D'ALBUMINE	43
2.1.2. TECHNIQUE DU "SUICIDE" SELECTIF	43
2.1.3. IMMUNOSUPPRESSION VIRALE SELECTIVE	43
2.1.4. ROLE DES CHALONES	44
2.1.5. EFFET DE LA CONCAVALINE A	44
2.2. <u>CONDITIONNEMENT NON IMMUNOLOGIQUE</u> <u>DU RECEVEUR</u>	44
2.2.1. L'IRRADIATION LYMPHOIDE TOTALE	44
2.3. <u>CONDITIONNEMENT IMMUNOLOGIQUE</u>	45
2.3.1. EFFET DE LA PREIMMUNISATION	45
2.3.2. EFFET DU SERUM ANTILYMPHOCYTAIRE	46
2.3.3. EFFET DES GLOBULINES ANTITHYMOCYTES HETERELOGUES (GAT)	47
2.3.4. EFFET DES GLOBULINES ANTI Thy1 ALLOGENIQUES	48
2.3.5. EFFET DES FRAGMENTS Fab	48

VII. <u>IMMUNODEPRESSION AU COURS</u> <u>DE LA GvH</u>	49
1. <u>MECANISMES DE L'IMMUNODEPRESSION</u>	49
1.1. <u>ATTEINTE DE L'IMMUNITE CELLULAIRE</u> <u>ET HUMORALE</u>	49
1.2. <u>FACTEURS DE L'IMMUNODEPRESSION</u>	50
1.2.1. ROLE DES MACROPHAGES	51
1.2.2. ROLE DES LYMPHOCYTES T SUPPRESSEURS	51
1.2.3. ROLE DU SERUM	53
2. <u>COMPLICATIONS INFECTIEUSES</u>	53
3. <u>COMPLICATIONS CARCINOGENETIQUES</u>	53
4. <u>COMPLICATIONS AUTOIMMUNES</u>	55
VIII. <u>TRAVAIL PERSONNEL : INDUCTION</u> <u>DE LA CAPACITE DE GvH PAR</u> <u>INCUBATION EN PRESENCE DE</u> <u>FACTEURS THYMIQUES</u>	57
1. <u>DIFFERENCIATION DES LYMPHOCYTES T IN VITRO</u>	57
2. <u>INDUCTION DE LA GvH CHEZ LA SOURIS PAR</u> <u>INCUBATION AVEC DES FACTEURS THYMIQUES</u>	58
2.1. <u>MATERIEL ET METHODES</u>	58
2.2. <u>RESULTATS ET DISCUSSION</u>	59

IX. NOS OBSERVATIONS DE GvH AU COURS
DES DEFICITS IMMUNITAIRES COMBINES
SEVERES

65

PREMIERE OBSERVATION

65

BILAN IMMUNITAIRE

66

. Immunité humorale

66

. Immunité cellulaire

66

PREMIERE TRANSPLANTATION MEDULLAIRE

68

EVOLUTION APRES GREFFE : LA GvH. SIGNES

CLINIQUES

68

SIGNES BIOLOGIQUES

69

RECONSTITUTION IMMUNITAIRE

69

DEUXIEME TRANSPLANTATION MEDULLAIRE

70

RECONSTITUTION IMMUNITAIRE

70

DEUXIEME OBSERVATION

71

BILAN IMMUNITAIRE

72

. Immunité humorale

72

. Immunité cellulaire

72

GREFFE DE FOIE FOËTAL ET DE THYMUS FOËTAL

73

EVOLUTION APRES GREFFE : LA GvH

73

RECONSTITUTION IMMUNOLOGIQUE

75

<u>TROISIEME OBSERVATION</u>	76
<u>BILAN IMMUNITAIRE</u>	76
<u>EVOLUTION APRES TRANSFUSION : LA GvH</u>	77
<u>QUATRIEME OBSERVATION</u>	81
<u>BILAN IMMUNITAIRE</u>	81
<u>TENTATIVE DE TRAITEMENT DU DEFICIT EN ADA</u>	83
<u>EVOLUTION APRES GREFFE : LA GvH</u>	83
<u>RECONSTITUTION IMMUNOLOGIQUE</u>	84
<u>CINQUIEME OBSERVATION</u>	84
<u>BILAN IMMUNITAIRE</u>	85
<u>EVOLUTION CLINIQUE</u>	87
<u>DISCUSSION DES OBSERVATIONS</u>	88
<u>PREMIERE OBSERVATION</u>	88
<u>DEUXIEME OBSERVATION</u>	89
<u>TROISIEME OBSERVATION</u>	91
<u>QUATRIEME OBSERVATION</u>	92
<u>CINQUIEME OBSERVATION</u>	93
 <u>X. LA TRANSPLANTATION DE MOELLE</u>	
<u>OSSEUSE CHEZ L'HOMME</u>	102
 1. <u>INDICATIONS DES TRANSPLANTATIONS</u>	
<u>DE MOELLE OSSEUSE</u>	102

1.1. <u>LE DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE</u>	102
1.2. <u>AUTRES INDICATIONS DE TRANSPLANTATION DE MOELLE OSSEUSE</u>	104
2. <u>CHOIX D'UN DONNEUR</u>	105
3. <u>TRANSPLANTATION DE MOELLE OSSEUSE HISTOCOMPATIBLE APPAUVRIE EN LYMPHOCYTES INDUCTEURS DE GvH</u>	106
4. <u>TRANSPLANTATION DE TISSU FOËTAL PAUVRE EN CAPACITE GvH</u>	107
4.1. <u>TRANSPLANTATION DE FOIE FOËTAL</u>	107
4.2. <u>TRANSPLANTATION DE THYMUS FOËTAL</u>	108
5. <u>AUTRES TRAITEMENTS</u>	109
5.1. <u>LE FACTEUR DE TRANSFERT</u>	109
5.2. <u>LES FACTEURS THYMIQUES</u>	109
5.3. <u>L'EPITHELIUM THYMIQUE CULTIVE</u>	110
6. <u>CONDITIONS D'ASEPSIE DE L'ACCOUCHEMENT ET MAINTIEN DES ENFANTS AXENES</u>	110
7. <u>PROTOCOLE DE GREFFE DE MOELLE OSSEUSE</u>	111
8. <u>RESULTATS DES TRANSPLANTATIONS</u>	112
8.1. <u>TISSUS TRANSPLANTES ET PRISE DE LA GREFFE</u>	112
8.2. <u>SURVIE DES RECEVEURS ET CAUSES DE LA MORT</u>	113
8.3. <u>IMPORTANCE DE LA GvH</u>	113

9. <u>CONSTITUTION DE LA CAPACITE IMMUNITAIRE</u>	114
10. <u>ETAT DE CHIMERISME APRES TRANSPLANTATION</u> <u>DE MOELLE OSSEUSE</u>	117
11. <u>COMPLICATIONS INFECTIEUSES APRES</u> <u>TRANSPLANTATION DE MOELLE OSSEUSE</u>	118
12. <u>LA GvH AU COURS DES DEFICITS IMMUNITAIRES</u> <u>COMBINES SEVERES</u>	119
12.1. <u>CIRCONSTANCES D'APPARITION</u>	119
12.2. <u>LES SIGNES DE GvH</u>	120
12.3. <u>CLASSIFICATION DES MANIFESTATIONS</u> <u>CLINIQUES DE LA GvH</u>	121
12.4. <u>CLASSIFICATION DES MANIFESTATIONS</u> <u>HISTOLOGIQUES DE LA GvH</u>	122
12.5. <u>CLASSIFICATION DE LA SEVERITE DE LA GvH</u> <u>PAR LE REGISTRE DES TRANSPLANTATIONS</u> <u>DE MOELLE OSSEUSE</u>	125
13. <u>EVOLUTION A LONG TERME. RISQUE DE GvH</u> <u>CHRONIQUE</u>	126
13.1. <u>GvH CHRONIQUE GENERALISEE</u>	126
13.2. <u>GvH CHRONIQUE LOCALISEE</u>	127
14. <u>TRAITEMENT DE LA GvH</u>	128
14.1. <u>TRAITEMENT PREVENTIF</u>	128
14.2. <u>TRAITEMENT CURATIF</u>	129
<u>CONCLUSIONS</u>	144
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	

I. INTRODUCTION

1. TRANSPLANTATION DE MOELLE OSSEUSE

ET REACTION DU GREFFON CONTRE L'HOTE

La réaction du greffon contre l'hôte (GvH) représente l'un des obstacles majeurs à la transplantation de moëlle osseuse allogénique.

Elle résulte de l'action des lymphocytes T allogéniques immunocompétents du donneur contre un receveur immunodéprimé, incapable de les rejeter. Différentes sous-populations coopèrent pour réaliser la GvH.

La transplantation de moëlle osseuse est une thérapeutique en plein essor, puisque le rapport de VAN BEKKUM (250) sur le Registre International des Transplantations de Moëlle Osseuse répertoriait 350 malades transplantés en mars 1977 et un rythme de 12 transplantations par mois en moyenne. On évalue en outre à 250 le nombre de transplantations non enregistrées. Au moins 40 équipes travaillent activement dans ce domaine.

Les deux indications principales de transplantation de moëlle osseuse sont :

. certains déficits immunitaires congénitaux portant sur l'immunité à médiation cellulaire, en particulier le plus sévère : le Déficit Immunitaire Combiné Sévère (DICS).

. certaines affections hématologiques comme les aplasies médullaires et les leucoses.

Ces deux types d'affections ont peu de points communs, mais on y retrouve certaines des difficultés inhérentes aux transplantations de moëlle osseuse, en particulier la recherche de donneurs compatibles, le risque de développer une GvH et les complications infectieuses chez de nombreux malades. Ceci explique que certaines études rapportées dans ce travail aient été empruntées à l'Hématologie.

Cependant, les différences sont grandes, tenant surtout à la nécessité de déprimer l'immunité cellulaire de l'hôte avant la transplantation dans les hémopathies. Le risque de rejet des cellules transplantées reste cependant important, et le succès est beaucoup plus aléatoire.

Nous nous limiterons à l'étude des déficits immunitaires congénitaux et plus particulièrement aux Déficits Immunitaires Combinés Sévères (DICS) ou Mixtes et Graves, groupe hétérogène caractérisé par l'association d'un déficit profond de l'immunité à médiation cellulaire et d'un déficit de l'immunité à médiation humorale d'intensité variable.

Ce type de déficit peut être corrigé par une transplantation de moëlle osseuse avec une reconstitution totale et définitive de l'immunité en cas de succès. Aucun conditionnement immunologique n'est nécessaire puisque l'hôte est incapable de rejeter les cellules allogéniques greffées.

69 transplantations de moëlle osseuse chez des malades atteints de DICS ont été rapportées jusqu'en mars 1977 par 18 équipes. L'incidence de la GVH est élevée puisqu'elle est survenue dans 78 % de ces transplantations, responsable du décès de 64 % des malades.

Le but de notre travail est de préciser :

1. les conditions de survenue de la GvH avec l'importance de l'histocompatibilité.
2. les mécanismes régissant la GvH.
3. les tentatives de contrôle de la GvH.
4. les perturbations immunologiques secondaires à la GvH.
5. l'apport personnel aux études sur les sous-populations de cellules T intervenant dans la GvH.
6. la GvH dans les transplantations de moëlle osseuse chez l'homme.

Quand la transplantation de moëlle osseuse n'est pas possible faute de donneur compatible, une greffe de tissu fœtal (21 cas) peut être tentée, mais les résultats sont encore aléatoires.

2. DEFINITION DE LA GvH

BILLINGHAM a précisé succinctement les conditions essentielles nécessaires pour entraîner une GvH.

1. "le transplant doit contenir des cellules immunologiquement compétentes.

2. l'hôte doit posséder des antigènes de transplantation qui manquent chez le donneur, l'hôte lui apparaissant ainsi étranger et donc capable de le stimuler immunologiquement.

3. l'hôte lui-même doit être incapable de réagir avec efficacité contre la greffe au moins jusqu'à ce que le donneur ait eu le temps de manifester ses capacités immunologiques".

Il s'agit principalement d'une réaction à médiation cellulaire mais des facteurs humoraux peuvent aussi intervenir.

Les lésions réalisées résultent de la GvH elle-même, mais aussi de l'infection secondaire fréquente et de la réponse de l'hôte à cette double agression.

Les principaux organes-cible sont la peau, l'intestin, le foie et le tissu lymphoïde.

On distingue la GvH aiguë qui se développe dans les premiers mois après la transplantation et dont la morbidité peut provenir de la gravité de l'atteinte viscérale ou de l'infection associée. La GvH chronique apparaît plusieurs mois après la transplantation et peut ou non être précédée d'une GvH aiguë cliniquement décelable. Bien que moins fréquente que la GvH aiguë, elle se produit de plus en plus souvent du fait de la survie prolongée des transplantés. La morbidité et la mortalité de la GvH chronique ne sont pas bien définies actuellement.

En dépit d'une connaissance encore incomplète de la physiopathologie de la GvH, des progrès ont été faits dans sa prévention et son traitement.

3. CONCEPT DE DEUX SYSTEMES IMMUNITAIRES

La classification fonctionnelle des cellules lymphoïdes en deux lignées lymphocytaires principales, proposée par GOOD dès 1955, a considérablement amélioré la compréhension des mécanismes immunologiques (Figure 1).

Il scinde le système immunitaire en

- . système immunitaire à médiation cellulaire.
- . système immunitaire responsable de la synthèse

et de la sécrétion des anticorps humoraux.

a. Le thymus est responsable de la différenciation des cellules lymphoïdes intervenant dans l'immunité à médiation cellulaire et exerce une influence importante dans le maintien de ce système : si le thymus est enlevé même après le développement des cellules T, le système à médiation cellulaire involue progressivement. Les cellules T représentent le principal moyen de défense contre les germes à tropisme intracellulaire facultatif, la plupart des levures et des virus.

L'absence de thymus et de cellules T se retrouve chez les souris Nude avec une transmission génétique ou chez certains mammifères, rat et souris, par thymectomie à la naissance.

Les cellules T et B dérivent de cellules indifférenciées des îlots de WOLFF, du foie fœtal et plus tard de la moëlle osseuse. Leurs précurseurs seraient distincts avant même le passage dans le thymus.

Les cellules T peuvent être séparées en plusieurs sous-populations responsables des fonctions de coopération avec les cellules B (effet "helper"), de fonctions cytotoxiques (effet "killer"), de fonctions suppressives, de la sécrétion de lymphokines, etc...

b. Chez l'oiseau, les cellules B se différencient sous l'influence de la Bourse de FABRICIUS. Chez l'homme, son équivalent n'est pas connu. Les cellules B pleinement différenciées sont capables de synthétiser et de sécréter des immunoglobulines de plusieurs classes différentes. Ces

molécules en tant qu'anticorps exercent les fonctions d'immunité humorale.

Les cellules B représentent le principal moyen de défense contre les germes à tropisme extracellulaire obligatoire ou pyogènes.

Les cellules T et B peuvent maintenant être identifiées et numérees précisément chez l'homme et certains mammifères, par différentes méthodes dans le sang périphérique et les tissus.

En plus de leur propre action, les cellules B doivent coopérer avec les cellules T et les macrophages, en particulier pour la production d'anticorps contre certains antigènes dits thymodépendants (cette coopération n'étant pas nécessaire pour les antigènes thymoindépendants). La coopération cellulaire a été démontrée pour la première fois dans la GvH par CANTOR (33).

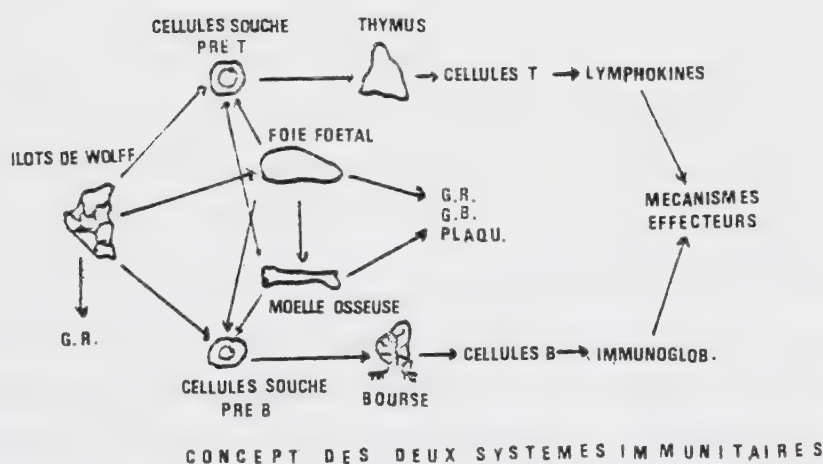


FIGURE 1.

II. HISTORIQUE

La première observation rapportée de GvH est celle de MURPHY (162) en 1916. Il notait que l'inoculation de tissus de poulets adultes dans la membrane chorioallantoïque d'embryons de poulets âgés de 7 jours entraîne la formation de nodules sur les membranes et une splénomégalie chez les poulets survivants. Comme explication, il posait la question d'une stimulation de la croissance spécifique de cet organe.

En 1953, SIMONSEN (208) et DEMPSTER (49), étudiant les allogreffes de rein chez le chien, observent une large infiltration de cellules pyroninophiles dans le cortex rénal plusieurs jours après la greffe. Bien que basée sur des interprétations erronées, cette observation suggérait des interactions greffe-hôte.

Progressivement s'établit ensuite la notion que la GvH résulte des conséquences de l'attaque des cellules lymphoïdes d'un donneur immunocompétent contre un hôte réceptif.

SIMONSEN en 1962 (209) décrit en détail les lésions des divers organes au cours de la GvH chez le poulet, la souris, le rat et le lapin.

MILLER en 1968 (150) définit clairement le syndrome de GvH chez l'homme et relie les manifestations de la pathologie humaine à celle des animaux de laboratoire bien étudiés.

Avant 1967 et le premier Workshop sur les Déficits Immunitaires chez l'homme, les transplantations de moëlle osseuse étaient exceptionnelles et avaient permis seulement de corriger des cas isolés d'aplasie médullaire après irradiation accidentelle. Le développement rapide de cette technique thérapeutique, en particulier dans le DICS, en se heurtant à la fréquence des GvH sévères et même mortelles, a donné un grand essor aux recherches sur la GvH à partir des années 70.

Les études cherchent à préciser les mécanismes de la GvH : rôle de l'histocompatibilité, interactions cellulaires donneur-hôte, influence de facteurs exogènes tels que l'infection... et essayent de la contrôler lorsqu'elle survient après une transplantation de moëlle osseuse.

III. MOYENS D'ETUDE DE LA GVH

1. MODELES EXPERIMENTAUX IN VIVO

Il faut utiliser un système dans lequel l'hôte ne peut pas s'opposer efficacement à la greffe des cellules lymphoïdes, ce qui ne signifie pas que les cellules de l'hôte ne participent pas à la pathogénie des lésions ou même qu'elles sont complètement sans défense contre l'agression des cellules du donneur.

Le système le plus simple consiste en l'injection de cellules lymphoïdes de donneurs de souche parentale pure à des hôtes hybrides F1 génétiquement tolérants ou l'injection de cellules lymphoïdes allogéniques à des souriceaux nouveau-nés immunologiquement immatures.

Il est plus aléatoire de déprimer l'immunité de l'hôte par irradiation corporelle totale subléthale, de l'ordre de 900 à 1 200 rads chez la souris, ou par chimiothérapie grâce à de fortes doses de cyclophosphamide ou encore par un sérum antilymphocytaire surtout s'il est associé à l'irradiation corporelle totale.

On suit l'évolution de la GvH et on estime sa sévérité en appréciant des paramètres tels que l'indice de mortalité, l'amaigrissement ou l'évaluation des signes cliniques. Cependant, des animaux-contrôle sont nécessaires pour tenir compte de l'influence des caractères de l'hôte et de l'environnement sur l'intensité de la GvH.

Quand l'immunodépression de l'hôte a été induite, l'intensité de la GvH est évaluée avec moins de précision du fait de l'interaction de l'agent immunosuppresseur, des fonctions hématopoïétiques et immunologiques adoptives de la greffe et de l'infection. L'étude des animaux-contrôle immunodéprimés dans les mêmes conditions et reconstitués par des cellules lymphoïdes syngéniques est alors indispensable.

1.1. GvH SYSTEMIQUE

1.1.1. TEST DE SIMONSEN

C'est le test le plus utilisé. Il est basé sur l'apparition régulière d'une splénomégalie comme l'une des manifestations précoces les plus caractéristiques de la GvH. L'index splénique est évalué au moment de l'hypertrophie maximale, 8 à 10 jours après l'inoculation par voie intraveineuse ou intrapéritonéale des cellules lymphoïdes, comme le rapport du poids de la rate rapporté au poids total de l'animal traité par des cellules allogéniques, sur celui du contrôle traité par le même nombre de cellules isogéniques. Il faut que ce rapport soit supérieur à 1,3 pour admettre la GvH (209). Bien qu'il existe une relation linéaire entre l'index splénique et le logarithme du nombre de cellules lymphoïdes inoculées, l'hypertrophie splénique est largement due à la prolifération des cellules de l'hôte.

On peut aussi apprécier l'incorporation de composés radioactifs, tels que la thymidine tritiée dans la rate.

1.1.2. INHIBITION DE L'ACTIVITE HEMATOPOIETIQUE DE LA MOELLE OSSEUSE

BLOMGREN a défini une méthode simple, sensible et quantitative pour l'étude de la GvH (22). Il apprécie l'activité hématopoïétique au niveau de la rate par l'étude de la fixation de ^{59}Fe chez des souris hybrides F1 adultes irradiées à dose létale et reconstituées par de la moëlle osseuse isogénique. L'activité hématopoïétique de la moëlle osseuse greffée est inhibée par l'administration de cellules lymphoïdes de la souche parentale. Le degré d'inhibition est proportionnel au nombre de cellules injectées.

1.1.3. ACTIVITE PHAGOCYTAIRE DU SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL

HOWARD a défini un test basé sur la mesure de la clairance phagocytaire, dans le sang périphérique, de charbon colloïdal injecté par voie intraveineuse. Cette technique fournit des données quantitatives utiles sans avoir besoins de sacrifier l'animal.

Bien que l'hyperactivité du système réticulo-endothélial soit habituelle au cours de la GvH, et peut être une cause importante de la gravité de la GvH, il n'y a pas de moyen pour distinguer une altération de la fonction du système réticulo-endothélial par la GvH elle-même ou par les complications de la GvH, comme l'infection(106).

1.1.4. NUMERATION DES FOYERS D'INFILTRATION PERIPORTALE

L'infiltration de cellules mononucléées le long des branches de la veine porte dans le foie est une lésion retrouvée dans la GvH chez la souris et le rat. La numération de ces foyers microscopiques peut constituer un test indirect de GvH.

En fait, ces lésions ne sont pas spécifiques de la GvH et peuvent se voir au cours de processus inflammatoires intraabdominaux et de certaines infections (151).

1.1.5. GvH XENOGENIQUE

AXELSSON a décrit un modèle de GvH xénogénique représenté par l'injection de cellules spléniques de rats à des souris nouveau-nés (8). On apprécie la splénomégalie au septième jour.

D'autres auteurs pratiquent une irradiation subléthale du receveur avant la greffe. D'autres enfin pensent qu'une GvH systémique est impossible dans un système xénogénique.

1.2. GvH REGIONALE. TEST DU GANGLION POPLITE

C'est une méthode simple et sensible pour apprécier une GvH chez le rat (67).

Quand les cellules lymphoïdes de souche parentale sont injectées dans les coussinets plantaires de receveurs hybrides F1, les ganglions lymphatiques poplités de drainage s'hypertrophient. Cette augmentation de volume est proportionnelle au nombre de cellules injectées. Les cellules allogéniques sont injectées dans une patte, les cellules isogéniques dans l'autre comme contrôle. On prélève les ganglions et on fait le rapport de leurs poids ou de leurs nombres de cellules 6 jours plus tard. Il faut un rapport supérieur à 2 pour admettre la GvH. On peut également comparer l'incorporation de composé radioactif.

1.3. GvH LOCALE

L'injection de cellules lymphoïdes par voie intradermique ou sous la capsule rénale permet de visualiser les effets des cellules réagissant de façon spécifique dans l'inoculum. Cette technique a apporté des informations intéressantes concernant la pathogénie de la GvH.

1.3.1. INJECTION INTRADERMIQUE

BRENT et MEDAWAR (26) ont démontré que dans les conditions immunogénétiques d'une GvH pure, l'injection de cellules lymphoïdes compétentes induit des lésions qui ressemblent macroscopiquement et microscopiquement à celles de l'hypersensibilité retardée classique.

Quand l'inoculum est dérivé d'un hôte immunisé spécifiquement, les lésions cutanées sont comparables à celles d'un transfert de lymphocytes immuns, et quand le donneur n'a pas été immunisé, à une réaction de transfert normal. L'intensité de ces réactions peut être évaluée par l'induration, l'érythème ou la perméabilité vasculaire locale.

Un autre test sensible apprécie l'angiogénèse induite par les lymphocytes dans la peau. On numère les nouvelles branches vasculaires induites par l'action de ces cellules immunocompétentes (206).

1.3.2. INJECTION SOUS LA CAPSULE RENALE

ELKINS (60) a injecté des cellules lymphoïdes de souche parentale sous la capsule rénale de rats F1 ou allogéniques. Il se développe une infiltration extensive de l'interstitium cortical par des cellules lymphoïdes et il y a une destruction des tubes contournés qui sont envahis par cet infiltrat. Il contient aussi certainement des cellules immunitaires de l'hôte mais presque jamais de polynucléaires. Une petite exsudation locale peut contribuer à l'hypertrophie.

Pour apprécier l'intensité de la GvH, on détermine le rapport du poids du rein inoculé sur le rein-témoin controlatéral 7 jours après l'injection. Il faut que ce rapport soit supérieur à 1,2 pour admettre la GvH.

La multiplication des cellules du donneur peut être appréciée par l'incorporation de composé radioactif dans l'ADN du rein inoculé par rapport au rein-contrôle. Le rapport d'incorporation entre les deux reins et le rapport de leurs poids sont des fonctions exponentielles du nombre de cellules du donneur injectées, mais la courbe d'incorporation est plus précoce que la courbe de poids.

1.3.3. TEST DE BURNET

Il consiste en l'inoculation de cellules lymphoïdes d'un poulet adulte dans la membrane chorioallantoïque d'embryons allogéniques, ce qui induit la formation de petites pustules (31).

Selon BURNET, chaque pustule représenterait le site où une seule cellule du donneur capable de reconnaître les antigènes d'histocompatibilité de l'hôte s'est fixée et a proliféré.

Il existe une relation directe entre le nombre de pustules sur la membrane chorioallantoïque et le nombre de cellules inoculées, et entre le nombre de pustules et la différence antigénique entre donneur et hôte.

2. EQUIVALENTS IN VITRO DE LA GvH

2.1. GvH IN VITRO

AUERBACH a mis au point un système de GvH in vitro (7). Il apprécie l'hypertrophie d'explants de rate d'hybrides F1 nouveau-nés quand ces fragments sont mis en culture avec des cellules lymphoïdes parentales adultes immunocompétentes.

Une telle splénomégalie in vitro peut être observée en 3 à 4 jours et s'accompagne des critères histologiques typiques de la GvH in vivo. La GvH in vitro paraît un système expérimental hautement reproductible et quantifiable.

2.2. REACTION LYMPHOCYTAIRE MIXTE (MLR)

La GvH est étudiée habituellement in vitro par la réaction lymphocytaire mixte (MLR) bien qu'elle n'en représente que la première étape. C'est la transformation et la prolifération in vitro de lymphocytes mis en présence de cellules allogéniques en l'absence d'immunisation préalable. Les lymphocytes du répondeur sont cultivés pendant 5 à 6 jours avec les lymphocytes stimulant traités par rayons X ou par la mitomycine C pour éviter leur prolifération.

Les lymphocytes qui prolifèrent constituent une sous-population T. Cette réaction est indispensable pour obtenir la différenciation in vitro et probablement in vivo de lymphocytes T cytotoxiques. La MLR mesure seulement la prolifération des lymphocytes induite par la reconnaissance des cellules allogéniques et non l'apparition de cellules effectrices cytotoxiques responsables des lésions observées dans la GvH.

La plupart des études de l'histocompatibilité intéressant la GvH peuvent se faire en MLR avec une bonne corrélation entre la clinique et le laboratoire (1,44,135,183).

2.3. LYMPHOCYTOTOXICITE A MEDIATION CELLULAIRE (CML)

Une technique permet d'étudier la deuxième phase de la GvH, c'est la lymphocytotoxicité à médiation cellulaire (CML) : les lymphocytes transformés lors de la MLR deviennent capables de lyser les cellules sensibilisantes par contact direct sans l'intervention du complément. L'activité maximum de cette lymphocytotoxicité est obtenue entre le sixième et le dixième jour. La lyse des cellules-cible est appréciée par le relargage de ^{51} chrome.

La CML apprécie l'effet cytotoxique des cellules effectrices, c'est-à-dire les conséquences de la deuxième phase et se développe seulement quand les deux types de cellules sont présents. Nous verrons que la mise en jeu des deux phases de la GvH dépend de déterminants de régions différentes, bien que voisines au niveau du complexe HLA. Dans certaines combinaisons, il peut y avoir une prolifération cellulaire sans cytotoxicité, c'est-à-dire inoffensive (46,61). La CML paraît donc mieux apprécier la pathogénicité d'une GvH que la MLR.

2.4. TEST DES LYMPHOCYTES STIMULES (PLT)

C'est une autre technique d'étude de la GvH. Les lymphocytes stimulés in vitro en MLR donnent une réponse proliférative accélérée, de type secondaire, quand ils sont restimulés avec des cellules du même donneur que les cellules sensibilisantes au moins 14 jours après le pic de réponse proliférative primaire.

Le pic secondaire survient au troisième - quatrième jour et son amplitude est comparable au pic du sixième jour de la MLR primaire.

Le test des lymphocytes stimulés (PLT) n'est pas totalement spécifique des cellules utilisées pour la sensibilisation. Le contact

avec des cellules différentes produit une réponse proliférative comparable à celle de la MLR primaire de lymphocytes non sensibilisés cultivés 14 jours (14,70,214).

IV. HISTOCOMPATIBILITE

Une GvH survient chaque fois que le donneur et le receveur d'une transplantation de moëlle osseuse diffèrent au niveau des déterminants de l'histocompatibilité et particulièrement au niveau du complexe majeur d'histocompatibilité.

Celui-ci a été précisé dans différentes espèces : système B chez le poulet, système Ag B chez le rat, système H2 chez la souris, système HLA chez l'homme (268) et a même été retrouvé chez les crustacés (210).

Ces systèmes génétiques répondent aux lois de SNELL qui représentent la base de l'immunogénétique de transplantation.

Le complexe majeur d'histocompatibilité détermine des alloantigènes sur les membranes des cellules nucléées de l'organisme. Ces déterminants antigéniques sont les plus importants en transplantation, mais les autres systèmes d'histocompatibilité peuvent aussi entraîner une GvH.

Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité sont polyalléliques et codominants.

L'étude des réactions immunitaires à partir de souches animales pures, grâce aux manipulations génétiques qu'elles permettent, ont amélioré la compréhension des réponses immunitaires de l'homme, en particulier des réponses lors des greffes.

1. LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE DE LA SOURIS

Il est divisé en cinq régions : K, I, S, G et D.

1.1. LE SYSTEME H₂ : ANTIGENES SERODETERMINES (SD)

Les antigènes H₂ sont sous la dépendance des gènes de deux loci H_{2K} et H_{2D} ; ces deux loci sont situés sur le chromosome 17. Ces loci sont génétiquement liés, chaque locus code pour de nombreux allèles, chaque allèle s'exprime de façon codominante.

On connaît actuellement plus de 50 anticorps anti- H_2 différents, H_{2a} , H_{2b} ..., H_{2k} ... Une souche de souris est définie par son haplotype, celui-ci porte des spécificités publiques et des spécificités privées caractéristiques de la souche. Les alloantigènes d'histocompatibilité sont portés par les membranes cytoplasmiques de toutes les cellules nucléées de l'animal mais en quantité variable. Les antigènes d'histocompatibilité sont des glycoprotéines contenant environ 10% de sucres.

1.2. LES DETERMINANTS DEFINIS PAR CULTURE LYMPHOCYTAIRE (LD)

Ces déterminants sont responsables de la MLR (15), ils sont situés sur les seules membranes lymphocytaires. Ils sont sous la dépendance de gènes situés dans la région H_2 . On connaît plusieurs gènes LD : le plus puissant est proche du locus H_{2K} dans la sous-région IA ; d'autres plus faibles sont situés au voisinage de la région Ss-Slp.

1.3. LES GENES Ir

Ce sont des gènes au nombre de deux au moins, situés dans la sous-région IA du fragment I et qui régulent la réponse immune (18,19). C'est ainsi que certaines lignées de souris sont capables de réponse immunologique humorale forte contre certains antigènes thymodépendants alors que d'autres en sont incapables.

Ce phénomène a été étudié à l'aide de polypeptides synthétiques, mais semble pouvoir s'appliquer aux antigènes complexes, en particulier aux antigènes de transplantation. On définit ainsi les "bons" et les "mauvais" répondeurs. Chez ces derniers, c'est le passage de la réponse primaire à la réponse secondaire qui se fait mal.

Il existerait des gènes Is également dans la région I gouvernant l'apparition de cellules suppressives qui inhibent la réponse humorale et sont donc importants dans le phénomène de tolérance.

1.4. LES GENES Ia

Ils sont eux aussi situés dans la sous-région IA. Ils codent des antigènes présents sur les lymphocytes B surtout (également sur les monocytes, les cellules épidermiques et les spermatozoïdes) mais en très petite quantité sur les lymphocytes T.

Ils semblent intervenir au niveau de la coopération entre les lymphocytes T et B, indispensables à l'élaboration de la réponse immune. Les anticorps anti-Ia inhibent la MLR lorsqu'ils sont dirigés contre les cellules stimulantes et la fixation de complexes immuns au lymphocyte B. Les anticorps anti-Ia préformés auraient un rôle facilitant en transplantation.

Ainsi, la région I du complexe H_2 a de multiples fonctions (MLR, réponse immune, antigènes des lymphocytes B) et il semble exister des rapports étroits entre ces trois fonctions.

2. LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE DE L'HOMME

Comme celui de la souris, il joue un rôle fondamental dans la réponse immune, en particulier dans le rejet des greffes et dans la GvH au cours des transplantations de moëlle osseuse (253,254).

2.1. LE SYSTEME HLA

Il est constitué par des déterminants antigéniques portés par des molécules glycoprotéiniques mobiles à la surface de la membrane externe de toutes les cellules nucléées de l'organisme humain (Figure 2).

Des anticorps spécifiques peuvent apparaître surtout chez les femmes multipares et les polytransfusés. Ces anticorps sont des IgG capables de lyser les leukocytes portant l'antigène correspondant.

Le système HLA est porté par le chromosome 6. Certains gènes sont liés à ce système, en particulier des gènes de structure ou de régulation des composants du complément — C_2 , C_4 — et du facteur B.

Le complexe HLA comporte trois loci codant directement pour des molécules possédant des déterminants antigéniques reconnus sérologiquement : HLA A, B, C mais aussi le locus HLA D qui gouverne des produits définis par la MLR (11). Le locus HLA A présente au moins 19 allèles et le locus HLA B 20, ce qui permet de prévoir plus de 45 000 génotypes possibles. Le locus C ne présente que 6 allèles connus. Du fait de la rareté des réactifs et de sa faible immunogénicité, on ne tient généralement pas compte de cette série en transplantation.

La transmission des gènes est autosomique, monofactorielle et dominante. Il se produit une recombinaison au niveau d'un haplotype dans 10 % des cas.

Chaque molécule HLA possède plusieurs déterminants antigéniques : l'un d'eux, dit "privé", caractérise l'allèle. D'autres, dits "publics", sont communs à plusieurs allèles et expliquent la fréquence des réactions croisées entre les diverses molécules HLA.

Les molécules HLA ont pu être isolées à partir des membranes cellulaires des cellules lymphoïdes et des plaquettes. Elles se composent de deux sous-unités, l'une légère, commune à toutes les molécules des trois loci : la β 2 microglobuline, de poids moléculaire 11 000; l'autre lourde, spécifique de chaque allèle car portant le déterminant antigénique reconnu sérologiquement, de poids moléculaire 45 000. Cette sous-unité a une structure protido-glucidique. Les déterminants antigéniques dépendent de la structure primaire et peut-être des structures secondaire et tertiaire de la partie protéinique.

Les molécules HLA se retrouvent sur toutes les cellules nucléées de l'organisme mais en quantité variable, les lymphocytes périphériques et spléniques étant les plus riches. Elles se renouvellent constamment à la surface des cellules, en six heures, et s'éluent constamment dans le milieu; on les retrouve dans le plasma puis les urines. Elles sont mobiles à la surface des cellules et on peut les regrouper en "capping" à un pôle en présence d'anticorps.

2.2. LA SERIE ALLELIQUE HLA D

Les déterminants HLA D sont responsables de la MLR. A partir de cellules homozygotes, on a pu définir 8 allèles du locus HLA D (DW1 à DW6, LD 107, LD 108).

Actuellement, le typage HLA D peut se faire, comme on l'a vu par la technique du PLT (13,204).

Il semble que le locus HLA D est composé de nombreuses sous-unités, qui restent à décrire. Les produits HLA D n'ont pas encore été isolés, leur nature chimique est donc ignorée.

2.3. LES GENES Ir CHEZ L'HOMME

Ils ne peuvent pas être recherchés chez l'homme par les mêmes méthodes que chez l'animal mais de nombreux travaux actuels tendent à prouver leur existence et leur responsabilité dans de nombreuses maladies à médiation immune .

2.4. LES GENES DR

Ce sont des déterminants équivalents aux spécificités Ia de la souris. Ces molécules sont trouvées sur les lymphocytes B et sont mises en évidence par des anticorps développés par alloimmunisation provenant de femmes multipares ou polytransfusées. 7 spécificités ont déjà été définies (47).

Ces molécules se retrouvent sur les lymphocytes B, les cellules épidermiques et les spermatozoïdes et elles ne s'associent pas à la β 2 microglobuline. Ce sont vraisemblablement des glycoprotéines de poids moléculaire 30 000. Le typage DR est réalisable sur des lymphocytes par diverses techniques, la plus employée étant la lymphocytotoxicité. Les anticorps anti-DR sont généralement des isoanticorps immuns souvent mélangés à des anticorps anti-HLA dont on peut les séparer par des absorptions sur plaquettes.

Les gènes DR occupent au moins deux loci situés dans le complexe majeur d'histocompatibilité. Les relations entre DR et Ir d'une part, et DR et HLA D d'autre part, sont étudiées mais restent à préciser (226).

Le rôle facilitant des anticorps anti-DR préformés chez la souris et le rat n'a pas encore été démontré chez l'homme.

3. LA REGION HLA D

Les produits de la région HLA D ont été étudiés au moins par trois méthodes: typage à partir des cellules homozygotes; colonies de lymphocytes stimulées par PLT; antigènes DR définis par sérologie.

La relation entre les différents déterminants de la région HLA D n'est pas établie avec précision. Deux hypothèses peuvent être envisagées (194) : soit l'existence de trois gènes distincts, soit l'existence d'un gène unique avec plusieurs déterminants. Seule une recombinaison pourrait donner la solution (Figure 3).

En faveur de la première hypothèse militent les arguments suivants: les PLT ne se comportent pas comme une réaction secondaire classique et ne se limitent pas à l'amplification de la MLR primaire. Ils réagissent en particulier avec les cellules possédant des spécificités DR autres que les cellules immunisantes. Les PLT apparaissent très étroitement liés aux produits définis sérologiquement des lymphocytes B mais ils réagissent avec d'autres cellules ne possédant pas le déterminant DR des cellules immunisantes.

En faveur de l'existence d'un gène unique avec plusieurs déterminants est la configuration bien connue des produits HLA A et B qui possèdent des déterminants donnant des réactions croisées ou dits porteurs de "spécificités publiques". Cette configuration a aussi été trouvée dans le système DR.

Dans les deux cas, il est concevable que la relation entre les trois techniques puisse être la suivante : des déterminants seraient

fortement stimulants (MLR primaire). D'autres moins stimulants ne sont détectables que par MLR secondaire. On ne sait pas s'ils sont identiques aux déterminants DR. L'effet additif des deux produits expliquerait l'intensité accrue de la MLR quand à la fois HLA D et HLA DR sont incompatibles. Une troisième catégorie de déterminants serait détectable quand ces produits sont neutralisés par phénoïdentité entre cellules stimulantes et répondantes. En effet, ils pourraient être responsables de "l'extraréaction" observée avec le PLT développée en cas d'incompatibilité DR. L'intensité de la MLR serait fonction de l'incompatibilité d'au moins deux déterminants distincts. Une faible réponse MLR est probablement observée en cas de différence D mais de phénoïdentité DR et PL.

4. IMPORTANCE DU COMPLEXE MAJEUR

D'HISTOCOMPATIBILITE DANS LA GvH

Par des études sur des lignées de souris sélectionnées de manière à assurer des différences génétiques au niveau du complexe H_2 entier ou des régions K, D et I seules, KLEIN (117) et LIVNAT (135) ont démontré que la GvH maximum apparaît seulement dans des combinaisons qui diffèrent au niveau du complexe H_2 entier ou de l'extrémité K-I, c'est-à-dire à la fois par les déterminants SD et LD. La GvH est toujours moins importante, quand la différence ne porte que sur une seule région soit le locus SD, soit le locus LD.

Toutefois, une altération minime de la molécule H_2 , probablement une simple substitution d'acide aminé, peut conduire à l'apparition d'une réponse quelquefois aussi puissante que contre de multiples différences au niveau du complexe H_2 entier.

Les antigènes reconnus par les cellules T dans la réaction d'allogreffe sont complexes. Les récepteurs des cellules T sont variables en fonction des clones cellulaires (118).

4.1. LA COOPERATION ENTRE LES DETERMINANTS LD ET SD

Les déterminants LD du complexe majeur d'histocompatibilité sont responsables de l'activation de la réponse proliférative en MLR; au contraire, les lymphocytes T cytotoxiques produits en MLR et actifs en CML reconnaissent des déterminants-cible SD (2).

A partir des expériences "three cells", BACH a émis l'hypothèse d'une coopération entre déterminants LD et SD (12) : les cellules d'une souche sont simultanément stimulées par des cellules traitées à la mitomycine C de deux autres souches, une différant des cellules répondeuses par les déterminants LD et l'autre par les déterminants SD. Les cellules de souches LD différentes se stimulent en MLR mais ne produisent pas de cellules cytotoxiques dirigées contre les cibles SD. Les cellules de souches SD différentes entraînent une prolifération plus faible mais un effet cytotoxique supérieur. La co-existence des incompatibilités LD et SD conduit à une réponse cytotoxique nettement plus forte contre les cellules-cible SD différentes. Ceci a été mis en évidence aussi par HOWE (107).

Ces expériences chez l'homme amènent aux mêmes résultats, si ce n'est que la disparité SD seule (c'est-à-dire l'identité HLA) ne conduit ni à une réponse proliférative forte, ni à une réponse cytotoxique détectable.

Par ailleurs, à partir de souches de souris différant par la région H_{2I} , CLARCK (40) a montré le rôle important de la sous-région I-C dans la survenue de la GvH alors qu'une disparité au niveau de la sous-région I-B n'entraîne pas de GvH détectable.

4.2. ROLE DES ANTIGENES DR

En séparant les lymphocytes T et B à partir de cellules lymphoïdes stimulantes, SIMPSON (211) a montré que la MLR ne survient qu'après stimulation par des lymphocytes B et non des lymphocytes T. Il suggère que les antigènes DR exprimés sur les lymphocytes B et

non sur les lymphocytes T sont nécessaires pour stimuler les lymphocytes T proliférant en MLR.

Les anticorps anti-DR inhibent spécifiquement les cellules stimulantes en MLR. Le locus DR, très lié au locus LD au niveau de la région HLA D produirait au moins une partie des déterminants stimulants en MLR (229).

5. LES SYSTEMES D'HISTOCOMPATIBILITE SECONDAIRES

Les études statistiques sur l'évolution des transplantations médullaires chez l'homme et l'animal montrent que la GvH survient avec une fréquence significativement supérieure si le donneur est compatible au niveau du complexe majeur d'histocompatibilité mais non apparenté, que si le donneur est compatible et recruté dans la famille du receveur. La fréquence de la GvH est plus élevée avec un donneur apparenté incompatible (219,255).

Ces résultats précisent l'intervention de systèmes d'histocompatibilité secondaires dont le pouvoir immunogène est variable selon le système envisagé.

On en connaît une vingtaine chez la souris ($H_1, H_3, H_4 \dots$). Les gènes ne sont pas situés sur le chromosome 17, ils sont génétiquement indépendants de H_2 (192). Ils interviendraient surtout dans les GvH chroniques (97).

5.1. LE SYSTEME Mls CHEZ LA SOURIS

C'est le seul système secondaire dont la capacité à entraîner une GvH a été prouvée. Celle-ci doit être étudiée par le test du ganglion poplité, car il n'existe pas de bonne corrélation entre GvH et MLR dans ce système (108).

Le locus M porteur de ce déterminant est sur un autre chromosome que H_2 . On connaît quatre déterminants M : $Mls^a - d$.

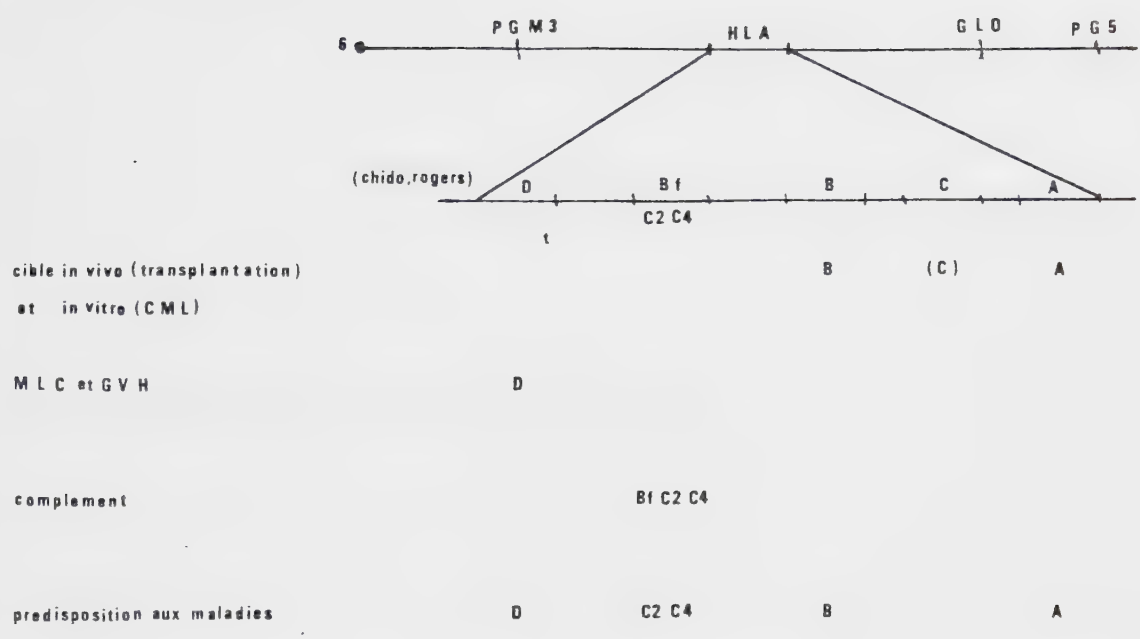
Ces déterminants Mls sont présents sur les cellules B, les macrophages, les cellules médullaires-souche, mais pas sur les cellules T ni les globules rouges (65).

Si l'on injecte des cellules lymphoïdes préimmunisées contre Mls à des receveurs présentant une GvH par incompatibilité H_2 , l'intensité de la GvH est diminuée. Le développement de cellules suppressives anti-Mls supprimerait le développement de cellules cytotoxiques anti- H_2 . Cette immunodépression consécutive à l'incompatibilité Mls pourrait être utilisée pour protéger l'hôte contre une GvH après transplantation de moëlle osseuse H_2 incompatible (149). Le système analogue chez l'homme reste à découvrir.

5.2. LES SYSTEMES D'HISTOCOMPATIBILITE LIES AU SEXE

CORNELIUS a montré (43) que chez des hybrides F1 de souris, si le donneur parental de cellules lymphoïdes est une femelle, le receveur, quel que soit son sexe, présente une GvH d'intensité identique. Si le donneur est un mâle, les receveurs mâles développent une GvH sévère, alors que tous les receveurs femelles sont indemnes. Les receveurs femelles F1 réagissent contre le déterminant d'histocompatibilité codé par le chromosome Y des cellules lymphoïdes du donneur mâle et supprime la GvH.

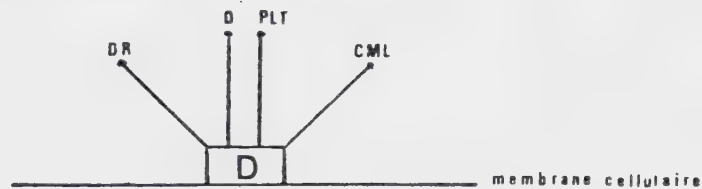
Des résultats analogues ont été retrouvés chez le rat (152). On ne connaît pas la nature exacte de ces déterminants.



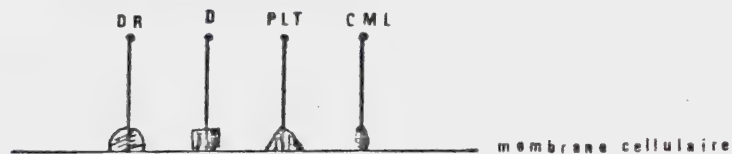
carte et fonctions des genes HLA

FIGURE 2.

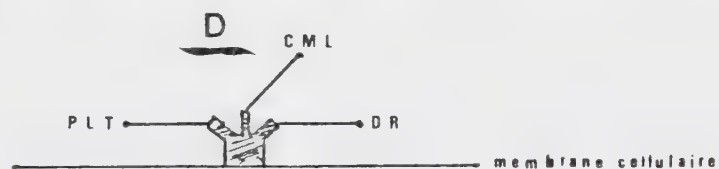
1. un produit D unique



2. entités séparées de la région



3. complexe LD = une structure = plusieurs composants



MODELE THEORIQUE DE LA REGION HLA D

FIGURE 3.

V. LES CELLULES RESPONSABLES DE LA GvH

Il est maintenant bien établi que ce sont les cellules T du donneur qui initient la GvH et que la plus grande partie des lésions tissulaires de l'hôte sont dues aux cellules effectrices cytotoxiques.

Cependant, interviennent aussi :

- . la sécrétion d'anticorps par les cellules B du donneur dirigés contre les alloantigènes de l'hôte.
- . l'activation des cellules B de l'hôte.
- . l'activation des macrophages.
- . la flore environnante pathogène et endogène (61).

La GvH représente également l'un des premiers modèles décrits de coopération entre plusieurs sous-populations T (33).

La composition cellulaire d'un ganglion poplité de rat présentant une GvH montre une grande majorité de lymphocytes, alors que la contribution des macrophages est faible (moins de 5 %). Il existe à la fois des cellules B et des cellules T. Le pourcentage de cellules B est supérieur à celui des ganglions normaux (40 à 50 % contre 30 %) (187).

1. ROLE DES CELLULES ET DES ANTICORPS DU DONNEUR

Les cellules du donneur peuvent être identifiées chez l'hôte par marquage isotopique préalable in vitro à l'uridine tritiée ou au ⁵¹ chrome, par alloantisérum dirigé contre les antigènes d'histocompatibilité du donneur, ou par simple caryotype en cas de greffe hétérologue (rat-souris surtout) ou de marqueur chromosomique.

ARGYRIS (3), à l'aide d'antisérums spécifiques, a pu préciser le rôle des macrophages, des cellules T et des cellules B de la rate du donneur dans la GvH chez la souris: le traitement des rates non fractionnées avec un sérum anti-macrophages ou anti-Thy-1 (anticorps dirigés contre les antigènes de surface des cellules T chez

la souris) diminue la GvH chez la souris nouveau-né hybride F1.

Le traitement de la rate par un sérum anti-B (anticorps dirigés contre les antigènes de surface des cellules B) n'a aucun effet sur la GvH.

Les résultats suggèrent que les cellules T sont nécessaires et les macrophages peuvent contribuer à la GvH. Les cellules B de la rate du donneur ne sont pas essentielles pour l'expression de la GvH. De même, SMALL (213) a démontré que presque toutes les cellules du donneur en mitose détectées chez l'hôte sont des cellules T.

Les cellules T responsables de la GvH peuvent être transférées et initier une réaction d'hypersensibilité retardée chez un receveur syngénique du donneur et immunisé contre l'hôte (265).

Les tentatives de séparation des cellules T responsables de la GvH n'ont abouti qu'à des résultats partiels. Les cellules lymphoïdes murines non sensibilisées responsables de l'activité GvH peuvent être adsorbées en partie sur monocouches de fibroblastes allogéniques. Les cellules intervenant à la phase proliférative ne sont pas adsorbées, contrairement aux cellules effectrices cytotoxiques (143,144,145,191).

Les lymphocytes adsorbés sont spécifiques de la souche des fibroblastes (137). D'autres auteurs ne parviennent pas à séparer les cellules à capacité GvH par un protocole expérimental voisin (39). De même, la centrifugation de rates non fractionnées sur gradient discontinu de sérum-albumine bovine aboutit à une sous-population de cellules T de densité moyenne qui est enrichie en activité GvH (3,56).

La séparation de cellules thymiques sur colonne de billes de verre recouvertes d'antigènes de transplantation entraîne une augmentation de l'activité de la fraction des cellules adhérentes alors que les cellules non adhérentes sont moins actives que les cellules d'origine. Le fractionnement sur colonne de billes de verre

non recouvertes d'antigènes sépare deux populations inactives en GvH in vitro (113).

1.1. INTERACTIONS ENTRE LES CELLULES T DU DONNEUR

La comparaison de l'activité des cellules des différents organes lymphoïdes en GvH in vitro (113) montre que les cellules des ganglions périphériques et du canal thoracique sont les plus actives. Viennent ensuite les cellules de l'exsudat péritonéal, des ganglions mésentériques et de la rate. Une faible activité est trouvée dans le thymus et la moëlle osseuse. L'activité des cellules des plaques de Peyer est controversée (140).

In vivo, la greffe thymique de souche parentale chez des hybrides thymectomisés entraîne parfois une GvH, contrairement à un thymus hybride syngénique suggérant qu'une population de cellules dérivées du thymus joue un rôle important dans la GvH (224, 225).

Cependant, il existe surtout des interactions entre les lymphocytes T des différents organes et entre les sous-populations définies fonctionnellement (1,23,131,230,231).

La plus grande partie des cellules thymiques murines mélangées à des cellules ganglionnaires ont un effet synergique sur leur capacité à produire une GvH. Un petit nombre de cellules thymiques supprime la réponse GvH des cellules ganglionnaires. Les cellules spléniques n'ont pas d'effet sur les cellules ganglionnaires. L'activité suppressive est observée dans les thymocytes corticorésistants de la médullaires alors que l'activité synergique se situe dans la population corticosensible. Ni l'activité synergique, ni l'activité suppressive ne sont observées quand les thymocytes sont syngéniques avec le receveur ou quand la capacité de synthèse de l'ADN est bloquée par traitement préalable par la mitomycine C.

Si la sous-population de cellules T proliférant naturellement dans la rate est détruite par de la thymidine tritiée à haute activité, la capacité GvH des cellules spléniques restantes est très augmentée. Les cellules T proliférant naturellement ont des fonctions

suppressives et leur inactivation spécifique autorise les cellules T effectrices non prolifératives à réaliser une vigoureuse GvH (153).

CANTOR (33,34), dès 1972, avait décrit deux types de lymphocytes T coopérant dans l'induction de la GvH. En 1975, à l'aide d'antisérums contre les antigènes de surface Ly des cellules T, il a défini ces deux populations cellulaires; les cellules "helper" proliférantes qui répondent aux déterminants LD sont Ly 1+ et ne sont pas cytotoxiques; les cellules Ly 2,3+ répondent aux déterminants SD, se divisent et deviennent des cellules cytotoxiques.

La théorie de BACH (12) sur la réponse primaire de la GvH définit les interactions entre les deux sous-populations de lymphocytes T: des cellules stimulantes portant à la fois les déterminants LD et SD entraînent une réponse séparée dans deux sous-populations de cellules T (Figure 5).

La reconnaissance du déterminant SD par les précurseurs des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) constitue le premier signal. Ces cellules sont adhérentes aux monocouches allogéniques et sont de type Ly 2,3+. Ces précurseurs se différencient en CTL matures qui sont réceptifs au cellules "helper".

Une sous-population de cellules T différentes, les cellules "helper" prolifératives (PHC) répondent aux déterminants LD. Ces cellules n'adhèrent pas aux monocouches allogéniques et sont de type Ly 1+.

L'aide apportée par les PHC aux CTL matures se fait à la fois par contact direct entre PHC et CTL intermédiaires ou par des facteurs sécrétés par les PHC stimulés. Cette aide constitue le deuxième signal des CTL et conduit à leur différenciation en CTL actifs.

Le traitement des donneurs par les corticoïdes diminue nettement la capacité de leurs cellules spléniques à produire une CML, bien que les thymocytes corticorésistants soient cinq à dix fois plus actifs que les lymphocytes normaux en activité GvH. Ils n'ont pas

de capacité synergique avec les cellules de ganglions périphériques normaux ni avec les thymocytes normaux (230).

Le traitement avec sérum antithymocytes entraîne une perte presque complète de l'activité CML. Le mélange de ces deux populations cellulaires traitées entraîne une amplification synergique de la réponse cytotoxique. Le traitement des thymocytes par du sérum anti-TL ne perturbe à peu près pas l'activité proliférative alors que la capacité synergique est très diminuée (232). Le sérum anti-Thy1 sur chaque population de cellules spléniques abolit complètement la synergie. Ces résultats indiquent que les cellules T résistantes aux corticoïdes agissent comme précurseurs des lymphocytes cytotoxiques et que les cellules T résistantes au sérum antithymocytes produisent une amplification de leur réaction (9).

Le cyclophosphamide atténue la GvH par action toxique sur les cellules "helper" (13, 198).

1.2. DEVENIR DES CELLULES DU DONNEUR ET CINETIQUE DE LA REACTION

La migration des cellules d'un donneur de souche parentale à un hybride F1 irradié chez le rat est suivie par marquage in vitro des cellules en mesurant la radioactivité à différents niveaux 24 heures après l'injection.

La localisation des cellules radioactives est toujours comparée à celle d'une population de référence de lymphocytes non réactifs, c'est-à-dire de l'hybride F1 marqués par un autre isotope ou une population spécifiquement non répondeuse de la souche parentale. Un surplus de marquage constant est trouvé dans la rate (+23 %) alors qu'il est diminué dans le canal thoracique (-12 %); les ganglions donnent des valeurs intermédiaires.

On peut supposer qu'une minorité substantielle de cellules du donneur sont immobilisées dans la rate et les ganglions

comme conséquence de la reconnaissance antigénique (6).

En utilisant des alloantisérums cytotoxiques pour les antigènes B du donneur et de l'hôte chez le rat, il a été trouvé que 10 % des cellules vivantes extraites d'un ganglion poplité présentant une GvH proviennent du donneur (186).

Par méthode radioactive, le pourcentage de cellules du donneur présentes dans la rate de l'hôte est de 17 à 19 %. En cas de transfert syngénique, seulement 1 à 2,4 % des cellules spléniques sont radioactives, c'est-à-dire transformées (69).

L'examen des courbes au cours du test du poids du ganglion poplité en fonction du temps montre que quel que soit le nombre de cellules du donneur injectées, le niveau de la prolifération cellulaire augmente de façon marquée à partir du quatrième jour jusqu'au pic au huitième jour, puis reste constant. L'augmentation du poids est linéaire initialement puis devient exponentielle avant le pic de réponse.

Ce changement dans le niveau de prolifération survenant entre le début de la réponse et le pic reflète probablement une prolifération initiale de cellules du donneur auxquelles se joignent la prolifération des cellules de l'hôte (146).

Une augmentation significative du pourcentage de cellules marquées à la thymidine tritiée, c'est-à-dire en mitose, est déjà trouvée au troisième jour de la GvH avant que l'hypertrophie du ganglion ne soit apparente. Un maximum de 6% de cellules marquées a été trouvé au septième jour. Ceci prouve que l'hypertrophie ganglionnaire correspond à la prolifération cellulaire (187).

La GvH est un puissant stimulant de la microcirculation au niveau du ganglion poplité, puisque le flux sanguin atteint jusqu'à 20 fois la normale au deuxième-troisième jour après l'injection des cellules immunocompétentes (101).

Le fait que la capacité de thymocytes parentaux à produire une GvH chez un receveur F1 irradié est augmentée par

splénectomie 3 heures après l'injection des cellules lymphoïdes parentales, prouve qu'il existe une sous-population de thymocytes se localisant dans la rate qui a un effet suppresseur sur la capacité de GvH des cellules thymiques du donneur se localisant en particulier dans les ganglions (82).

1.3. EFFET DE LA PREIMMUNISATION

La GvH des cellules spléniques alloimmunes testées 10 à 30 jours après immunisation est significativement augmentée, comparée à la réactivité des cellules spléniques normales à un nombre de cellules comparable par la technique de l'index splénique (156).

1.4. EFFET DES ANTICORPS DU DONNEUR

Dans les GvH secondaires à l'injection de cellules parentales à des souris hybrides F1, les alloanticorps parentaux anti-F1 aggravent la GvH. Les anticorps sécrétés par les cellules B du donneur dirigés contre les alloantigènes de l'hôte agissent par synergie avec les cellules T du donneur (109). Ces anticorps synergiques sont surtout des IgM, alors que certaines sous-classes d'immunoglobulines, en particulier les IgG 2 et les IgG 3, ont au contraire un effet antagoniste (111).

2. RECRUTEMENT . ROLE DES CELLULES DE L'HOTE

Le recrutement peut toucher les cellules T syngéniques, les cellules B et les macrophages allogéniques.

Les lymphocytes T sensibilisés in vitro contre des antigènes de fibroblastes, injectés dans le coussinet plantaire de receveurs syngéniques, migrent dans le ganglion poplité de drainage et activent un mécanisme de "trapping" par lequel les lymphocytes circulants sont recrutés dans le ganglion poplité. Les lympho-

cytes T recrutés représentent le pool des lymphocytes Tréactifs contre les mêmes antigènes de fibroblastes. La phase de "trapping" est immunospécifique comme le sont la sensibilisation et la phase effectrice (134).

Un traitement à la mitomycine des lymphocytes parentaux abolit leur activité proliférative au cours de la GvH mais la combinaison de ces cellules traitées avec des lymphocytes F1 résulte en une prolifération beaucoup plus forte que si chaque population est testée séparément.

Le recrutement des cellules F1 est maximum au troisième et au quatrième jour après l'injection cellulaire, et représente de 35 à 50 % de l'activité totale observée après l'injection de cellules parentales seules, non traitées.

Les cellules F1 sensibles au recrutement sont des cellules B, insensibles à l'anti-Thy1,2 et sont absentes du thymus; les cellules parentales induisant le recrutement sont des cellules T, sensibles à l'anti-Thy1,2 (189).

Les phénomènes cellulaires dans la rate durant le développement de la GvH aiguë chez des receveurs irradiés léthalement de lymphocytes allogéniques peuvent être divisés en 6 processus reliés :

1. l'entrée et l'accumulation dans la rate d'environ 17% des cellules inoculées qui forment le compartiment des cellules potentiellement réactives.

2. la transformation (recrutement) d'environ 30% des cellules logées dans la rate en volumineuses cellules pyroninophiles (LPC: large pyroninophile cells), processus durant 12 à 16 heures.

3. la prolifération de ces cellules recrutées par quatre divisions successives avec un Tc d'environ 12 heures.

4. la transformation des LPC en "non-LPC".

5. la prolifération des "non-LPC" par une

division avec un Tc d'environ 8 heures.

6. la migration des cellules matures immunologiquement actives de la rate. Ce dernier processus est bien corrélé avec l'apparition concomitante des lymphocytes dans le sang périphérique et avec le temps de survie des souris inoculées (257).

3. GvH EN FONCTION DE L'AGE

L'apparition de la capacité de GvH chez un animal dépend du niveau de maturation de chaque sous-population de cellules T potentiellement capables de reconnaître et de répondre à des déterminants histoincompatibles. Comme nous l'avons vu, il est maintenant bien admis que la GvH fait intervenir deux sous-populations de cellules T qui coopèrent: les cellules prolifératives reconnaissant les déterminants LD et les cellules effectrices reconnaissant les déterminants SD.

La différenciation de ces deux sous-populations apparaît à des moments différents et la pleine réactivité n'est obtenue que vers la naissance chez l'homme (157).

De même, la pathogénie de la GvH variera en fonction du développement du système immunitaire de l'hôte au moment de la greffe de cellules du donneur.

Chez l'embryon de poulet, il existe un défaut d'activation par les cellules de l'hôte. Chez l'embryon plus âgé, l'activation apparaît: il se produira alors une prolifération des cellules du donneur et de l'hôte et l'apparition de cellules T effectrices.

Chez la souris, la capacité de GvH diminue avec l'âge par diminution du nombre de précurseurs des cellules participant à la GvH dans la moëlle osseuse (116).

Chez la souris NZB/W, la capacité GvH augmente jusqu'à l'âge de cinq mois puis diminue. La fonction T suppressive diminue progressivement entre un et quatre mois. La fonction

helper n'est perdue que plus tard (81).

4. ROLE DES MACROPHAGES ET DES AUTRES CELLULES

Comme on l'a vu, le rôle du macrophage dans la GvH peut être démontré par le traitement des rates non fractionnées de souris parentales avec un sérum antimacrophages qui diminue la GvH chez la souris nouveau-né F1.

Au contraire, le charbon colloïdal augmente l'intensité de la GvH par l'intermédiaire des macrophages (266).

Des macrophages périnonéaux prélevés au cours d'une GvH précoce augmentent la capacité cytolytique des cellules du donneur. Cette cytotoxicité est encore accrue par des IgM dirigées contre les antigènes de l'hôte par un effet cytophile ou opsonisant (177).

Par ailleurs, la GvH chronique ne serait pas due aux cellules T. PARKMAN (171) a récemment identifié une cellule d'origine médullaire, non-T et non-B, qui peut causer des lésions de GvH même chez des hôtes syngéniques.

5. INFLUENCE DE L'INFECTION SUR LA GvH

Le risque de GvH après transplantation de moëlle osseuse chez l'homme est nettement plus important chez des malades infectés même si l'histocompatibilité est bonne.

Des animaux maintenus axènes, c'est-à-dire nés stérilement élevés dans une enceinte stérile, nourris avec des aliments stérilisés, irradiés puis reconstitués avec des cellules de moëlle osseuse de donneur allogénique lui-même axène ne présentent pas de GvH: les tissus lympho-réticulaires restent de taille normale, les ganglions sont petits, la corticale bien définie ne présente pas de centres germinatifs, la sous-corticale a peu de cellules et la médullaire a très peu de plasmocytes. Le thymus

montre une corticale avec des petits lymphocytes actifs et une médullaire avec des populations relativement dispersés de corpuscules malpighiens et de cellules épithélioïdes.

Cependant, les cellules de la chimère, du type du donneur sont immunologiquement déficientes en fonction à médiation cellulaire et humorale. Par exemple les thymocytes ont une fonction "helper" de 7 à 18% de celle de thymocytes normaux. Les lésions de GvH sont donc fonctionnelles et non morphologiques. Certains microorganismes non pathogènes n'entraînent pas de GvH.

Durant la période de reconstitution fonctionnelle, l'hôte est très sensible à l'infection qui favorise la GvH. POLLARD pense même que la GvH clinique est une manifestation de l'infection chez la souris (175). Chez l'homme et le singe, la GvH est seulement amplifiée par l'infection.

Par comparaison histopathologique, il a été montré que l'endotoxine bactérienne favorise de façon importante la GvH (112).

Les infections virales pourraient entraîner une altération des antigènes d'histocompatibilité sur la surface cellulaire, avec l'apparition de nouveaux antigènes soit par dé-répression de certains gènes de l'hôte, soit par combinaison du virus avec du matériel de l'hôte. De même au niveau de l'intestin certaines bactéries présenteraient une réaction croisée avec les antigènes des cellules de la muqueuse.

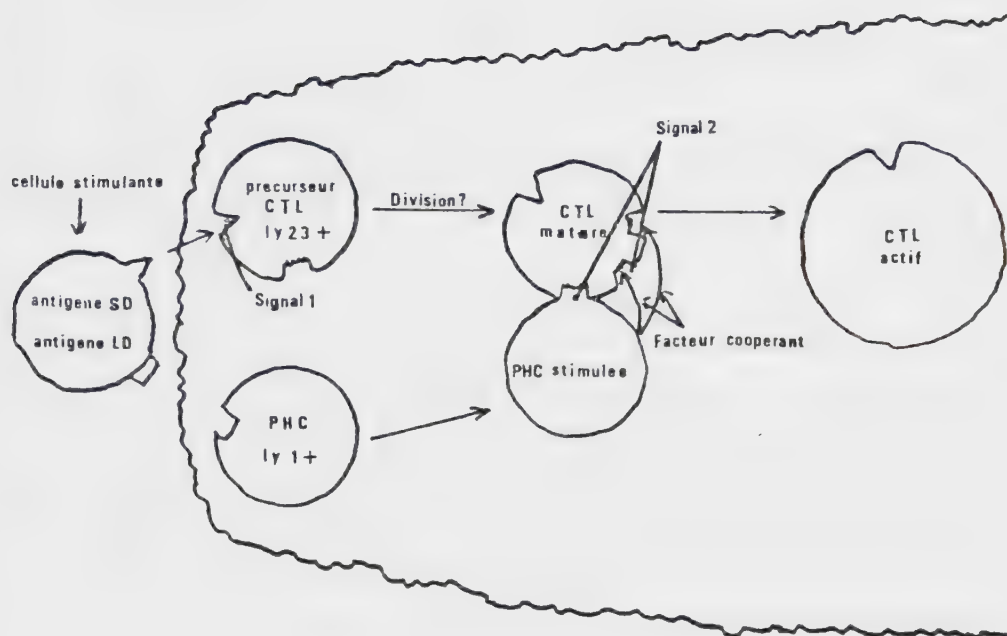
Ces antigènes d'histocompatibilité, qui jusque là étaient reconnus comme self par les lymphocytes du donneur, contribueraient ainsi au développement d'une GvH (270).

Au contraire, une infection néonatale avec le virus thymique de souris (TA), un virus herpès murin, en produisant une nécrose extensive mais temporaire du thymus maximum du dixième au quatorzième jour, diminue la capacité GvH: la réaction

GvH directe des thymocytes est diminuée de 70 à 80 %. La réactivité GvH directe des cellules spléniques est diminuée de 90 % quatre semaines après l'infection, mais normale huit semaines après. L'activité T amplificatrice du ganglion est très diminuée à huit semaines. La GvH directe des cellules ganglionnaires des infectés est normale, ainsi que la capacité des thymocytes à produire une synergie quand ils sont combinés avec des cellules de ganglions normaux. Le virus TA a un effet hautement sélectif sur les sous-populations T du thymus et des ganglions (45).

De même, la préincubation de cellules parentales ganglionnaires avec le virus de la stomatite vésiculaire entraîne une diminution de 85 à 90 % de la GvH. L'injection du virus aux jours 0 et 2 par rapport à la transplantation a le même effet. Par contre, il n'agit pas sur les cellules de moëlle osseuse ou les cellules B de F1. L'effet inhibiteur du virus de la stomatite vésiculaire semble spécifique pour la prolifération des cellules T(188).

Le BCG peut entraîner une GvH chez des souris irradiées léthalement et reconstituées avec des cellules de moëlle osseuse syngéniques. Le BCG pourrait supprimer la self tolérance au cours du processus de reconstitution des cellules lymphoïdes chez les souris irradiées (161).



reponse primaire de la gvh

FIGURE 5.

VI. TENTATIVES EXPERIMENTALES

DE CONTROLE DE LA GvH

Des cellules lymphoïdes injectées dans certaines conditions à des animaux allogéniques n'entraînent pas de GvH : il existe un état de tolérance. De nombreuses recherches sont poursuivies actuellement pour tenter d'éliminer les cellules lymphoïdes du transplant responsables de la GvH, mais sans empêcher la reconstitution immunologique du receveur.

1. ETAT DE "NON REPONSE SPECIFIQUE"

L'état de "non réponse spécifique" semble survenir quand il s'établit un équilibre entre les interactions des cellules du donneur et de l'hôte qui coexistent à long terme pour réaliser une chimère. Cet état de tolérance se produit souvent après une période de GvH aiguë transitoire d'intensité variable ayant justifié ou non un traitement.

L'injection de cellules parentales immunocompétentes en quantité modérée n'entraîne plus de GvH lorsque cet équilibre est réalisé (218,221,259).

Il peut survenir dans trois circonstances :

- . l'élimination ou la suppression à long terme du clone de cellules actives contre l'hôte.
- . l'apparition d'anticorps bloquants qui masquent les déterminants antigéniques de l'hôte.
- . l'apparition de cellules suppressives capables d'inhiber les cellules dirigées contre l'hôte.

1.1. SUPPRESSION DES CLONES ACTIFS CONTRE L'HÔTE

ATKINS (5) n'a pas trouvé d'influence des lymphocytes tolérants sur des lymphocytes normaux bien que des cellules inhibitrices soient trouvées dans d'autres conditions. Il n'a pas trouvé non plus de facteur cellulaire ou humoral chez ces rats tolérants. Il semble donc que la tolérance soit attribuable à l'élimination ou à la suppression à long terme d'une sous-population de cellules dirigées contre l'hôte.

La destruction des cellules Thy1 dans la greffe élimine la capacité de la moëlle osseuse à induire une GvH. La moëlle osseuse se repeuple avec des cellules T spécifiquement tolérantes vis-à-vis de l'hôte. La différenciation des clones de cellules réactives contre l'hôte serait bloquée (271).

Le plus souvent au contraire, les cellules parentales rendues tolérantes chez un hybride F1 montrent un potentiel GvH contre la souche tolérée quand les cellules parentales sont injectées à un hybride F1 normal (54).

1.2. APPARITION D'ANTICORPS BLOQUANTS

Des anticorps inhibiteurs jouent un rôle important dans le maintien de certains états de non réponse spécifique aux antigènes de transplantation. Des rats survivants d'une GvH systémique possèdent des facteurs dans le sérum qui peuvent inhiber la production de GvH locale.

Après incubation in vitro pendant une heure à 37°C, ces facteurs réduisent nettement le potentiel de production d'une GvH de cellules lymphoïdes parentales. Ces facteurs apparaissent une semaine après l'initiation de la GvH systémique et une certaine activité résiduelle persiste jusqu'à huit mois.

Il s'agit d'anticorps spécifiques qui inhibent la production d'une GvH plus tardive par une seconde attaque des cellules de souche parentale (37, 55, 78, 102).

L'hôte peut offrir une résistance à la GvH par des anticorps anti-idiotypes qui bloquent ou éliminent des cellules lymphoïdes du donneur possédant des récepteurs pour les antigènes d'histocompatibilité de l'hôte (141).

1.3. APPARITION DE CELLULES T SUPPRESSIVES

Le troisième mécanisme est l'intervention d'une population de cellules T suppressives en provenance du donneur et pouvant modérer la GvH secondaire à d'autres cellules T du même donneur. Ce phénomène représenterait l'effet maximum de l'action suppressive de certains thymocytes (82).

Chez la souris, l'injection de cellules de foie fœtal ou de nouveau-né de souche parentale à un hybride F1 est tolérée. L'injection secondaire de cellules immunocompétentes syngéniques avec le donneur n'entraîne pas de GvH. Les cellules lymphoïdes prélevées chez les chimères sont incapables de produire une GvH chez un receveur syngénique. Le transfert du sérum des chimères ne peut pas empêcher une GvH. Cet état de tolérance résulte de la différenciation de cellules suppressives dans le foie fœtal (245).

Les cellules T qui maintiennent la tolérance pourraient affecter la capacité à former des anticorps des cellules normales du donneur. Ce mécanisme ne constitue pas une tolérance absolue mais un état dynamique comportant une interaction non seulement entre le donneur et l'hôte mais aussi entre les lymphocytes du donneur eux-même.

2. TECHNIQUES DE CONDITIONNEMENT

Au cours d'une transplantation de moëlle osseuse, le conditionnement peut consister soit à prétraiter le receveur en cas de risque de rejet, problème inexistant dans le cas des déficits immunitaires, soit à prétraiter le transplant ou le donneur pour éviter une GvH afin d'obtenir un équilibre entre transplant et hôte.

2.1. CONDITIONNEMENT NON IMMUNOLOGIQUE DU TRANSPLANT

2.1.1. FRACTIONNEMENT CELLULAIRE SUR GRADIENT D'ALBUMINE

Le fractionnement de la moëlle osseuse du donneur sur un gradient discontinu de sérum-albumine bovine est utilisé pour tenter de séparer les cellules-souche des cellules lymphoïdes matures. L'activité GvH s'accumule dans une des fractions de haute densité, alors qu'elle est réduite dans les fractions de basse densité. Seules les fractions superficielles, enrichies en cellules-souche et appauvries en cellules T matures, sont injectées.

La technique n'est pas très au point et les échecs de reconstitution immunologique avec ces cellules sont fréquents. Il faut des études plus approfondies pour identifier la population de cellules nécessaires pour achever la reconstitution immunologique (51, 113, 233).

2.1.2. TECHNIQUE DU "SUICIDE" SELECTIF

Des cellules spléniques murines sont stimulées in vitro en MLC par des cellules allogéniques irradiées puis de la thymidine tritiée de haute activité est ajoutée dans la culture pour éliminer les cellules proliférantes. La capacité des cellules restantes à induire une GvH fatale chez une souris de même souche que les cellules stimulantes est très diminuée (38).

Des résultats comparables ont été obtenus avec le BUDR, qui est un analogue structural des purines (179).

2.1.3. IMMUNOSUPPRESSION VIRALE SELECTIVE

Le virus de la stomatite vésiculaire diminue la capacité GvH d'une population de cellules immunocompétentes par action spécifique sur la prolifération des cellules T (188).

2.1.4. ROLE DES CHALONES

L'équipe du Pr. MATHE a mis en évidence des substances non antigéniques, spécifiques d'organe et non d'espèce, les chalones, qui lorsqu'elles sont incubées avec les cellules lymphoïdes parentales inhibent la prolifération lymphocytaire et diminuent leur capacité à induire une GvH. La chalone extraite du thymus, de poids moléculaire 20 000, a une action anti-cellules T; la chalone extraite de la rate est anti-T et anti-B. Elles inhibent toutes les deux la GvH (75,114,115,147).

2.1.5. EFFET DE LA CONCAVALINE A

L'incubation in vitro de cellules de moëlle osseuse ou de rate avec de la ConA peut entraîner l'inhibition ou la disparition des cellules immunocompétentes matures. Une majorité de cellules-souche survivent pour reconstituer le receveur mais l'incidence de la GvH est très diminuée (243).

2.2. CONDITIONNEMENT NON IMMUNOLOGIQUE DU RECEVEUR

A côté du conditionnement chimiothérapique par le cyclophosphamide ou le méthotrexate surtout qui sera étudié dans le traitement préventif de la GvH chez l'homme, les souris receveuses ont été traitées par la méthylhydrazine ou l'hydroxyurée avec un résultat décevant (249).

Par contre, une nouvelle technique paraît prometteuse, c'est l'irradiation lymphoïde totale.

2.2.1. L'IRRADIATION LYMPHOÏDE TOTALE

Le traitement de souris ou de rats par irradiation lymphoïde totale fractionnée en 17 séances quotidiennes de 200 rads

dirigée sélectivement sur les organes lymphoïdes dont le thymus, rend possible une transplantation de moëlle osseuse avec reconstitution immunitaire mais sans GvH malgré une barrière d'histocompatibilité majeure.

Au contraire, après irradiation corporelle totale, une GvH mortelle survient dans tous les cas.

Cet état de tolérance spécifique peut être transféré par des cellules spléniques de la chimère à des souris isogéniques non irradiées suggérant que des cellules suppressives spécifiques jouent un rôle majeur.

L'irradiation lymphoïde totale permet d'espérer une amélioration de la réussite des transplantations de moëlle osseuse par l'induction d'une tolérance permanente et spécifique du transplant (212).

2.3. CONDITIONNEMENT IMMUNOLOGIQUE

2.3.1. EFFET DE LA PREIMMUNISATION

La mortalité par GvH aiguë induite par la greffe de cellules lymphoïdes parentales à des receveurs F1 irradiés peut être retardée et réduite par le traitement des donneurs avec de hautes ou de faibles doses d'antigènes d'histocompatibilité solubles de receveurs. Ils diminuent aussi beaucoup la mortalité par GvH chronique (98,147).

La capacité de cellules spléniques de souche parentale à produire une GvH peut être atténuée chez un animal hybride F1 si l'hôte est préimmunisé avec de faibles doses de cellules lymphoïdes de souche parentale (20, 63): une résistance spécifique à la GvH est ainsi induite, qui protège l'hôte (17).

Des cellules spléniques de donneurs préexposés à l'alloantisérum pendant 2 à 7 jours montrent une capacité réduite à causer une GvH chez des hybrides F1. Cette inhibition est due

à des alloanticorps antireceveurs. Les anticorps anti-Ia, et à un moindre degré le sérum anti-H₂D, sont capables d'inhiber la GvH. La diminution de la réactivité GvH du donneur est causée par une inhibition du "feed-back" central à médiation anticorps(41).

La survie de souris hybrides F1 présentant une GvH secondaire à l'administration de cellules lymphoïdes syngéniques avec la souche maternelle est significativement accrue par rapport à la survie des souris ayant reçu des cellules de souche paternelle. Le séjour in utero réduirait l'antigénicité de l'hybride F1 vis-à-vis de la souche maternelle (155), peut-être par modification de l'expression du phénotype sur les cellules de F1 (247).

2.3.2. EFFET DU SERUM ANTILYMPHOCYTAIRE

Le sérum antilymphocytaire(SAL) administré à l'animal dans les jours qui précèdent une transplantation de moëlle osseuse diminue la sévérité et retarde la survenue d'une GvH (124,251).

Son utilisation est basée sur le concept de l'inactivation sélective des cellules lymphoïdes matures permettant aux cellules-souche de produire de nouvelles lignées de lymphocytes qui peuvent se développer dans un milieu environnant fortement allogénique. L'application de ce concept apparaît nécessiter l'usage d'un SAL qui éradique toutes les cellules lymphoïdes incluant les précurseurs préthymiques (159).

La façon la plus efficace de moduler la réponse immunitaire par le SAL semble le traitement in vitro de la moëlle osseuse (45 minutes à 37°C), mais le SAL est très toxique sur les cellules-souche malgré les différentes techniques d'absorption utilisées qui sont encore insuffisantes.

Le SAL supprime la GvH dans les combinaisons murines semi-allogéniques mais pas allogéniques.

Chez le poulet, le SAL déprime la moëlle osseuse en cellules T mais ne peut pas empêcher la différenciation de nouvelles

cellules T à partir de précurseurs médullaires. Il se développe souvent alors une GvH chronique (160, 242).

La reconstitution morphologique et fonctionnelle des tissus lymphoïdes par la transplantation de moëlle osseuse, quand elle se produit, aboutit à un état de chimère avec 50 à 60 % de cellules de l'hôte capables de contenir la GvH infraclinique conduisant à une non réponse spécifique à long terme (74, 158, 159).

LIEGEOIS (130) a décrit le premier cas où des cellules lymphoïdes allogéniques fortement histoincompatibles ont pu proliférer sans GvH, réalisant un microchimérisme ne comportant que 3,6% de cellules médullaires allogéniques survivant à long terme.

2.3.3. EFFET DES GLOBULINES ANTITHYMOCYTES HETEROLOGUES (GAT)

Les globulines antithymocytes hétérologues (GAT) diminuent la capacité GvH des cellules lymphoïdes par leur action sur les sous-populations T. Après déplétion par les GAT, les cellules précurseurs et amplificateurs réapparaissent d'ailleurs indépendamment dans le temps et les différents organes lymphoïdes (154)

L'effet des GAT serait dû en partie à un processus d'opsonisation permettant l'élimination fonctionnelle des cellules réagissant en GvH (139).

Les GAT suppriment l'immunité à médiation cellulaire mais préservent la capacité de l'hôte à produire des anticorps permettant la production d'anticorps bloquants (240).

Les GAT peuvent être préparées à partir d'animaux variés: cheval, mouton, chèvre mais le sérum de lapin paraît plus immunosuppresseur et moins toxique .

2.3.4. EFFET DES GLOBULINES ANTI Thy1 ALLOGENIQUES

Les globulines anti-Thy1 ont une activité anti-GvH par action sur les sous-populations précurseurs et amplificateurs à forte dose et surtout sur l'activité précurseur à petite dose (32, 165, 242). La moëlle osseuse ainsi traitée se repeuple chez le receveur avec des cellules T spécifiquement tolérantes (62).

2.3.5. EFFET DES FRAGMENTS Fab

Le prétraitement in vitro de transplants de moëlle osseuse avec des fragments Fab obtenus à partir de globulines antilymphocytes ou antithymocytes prévient aussi la GvH.

Les Fab agiraient comme des anticorps bloquants ou stimuleraient la production d'anticorps bloquants en inhibant l'immunité cellulaire, permettant la survie à long terme des chi-mères.

Par ailleurs, les cellules prétraitées in vitro par les Fab de GAT ne retrouvent pas leur potentiel de recirculation in vivo.

Les Fab seraient moins cytotoxiques sur les cellules souche hématopoïétiques tout en conservant la spécificité anticorps (180,181).

VII. IMMUNODEPRESSION AU COURS DE LA GvH

1. MECANISMES DE L'IMMUNODEPRESSION

1.1. ATTEINTE DE L'IMMUNITE CELLULAIRE ET HUMORALE

L'effet immunosuppresseur de la GvH chez la souris sur les réponses à médiation cellulaire et humorale est démontrée par la survie prolongée d'allogreffes de peau et l'incapacité à produire des anticorps détectables à la suite d'une stimulation par des globules rouges de mouton. Mais des stimulations appropriées induisent des réactions immunes à médiation cellulaire à des antigènes allo- ou xénogéniques alors que les réponses immunes humorales aux mêmes antigènes restent supprimées: rejet rapide de greffe de peau sans production d'anticorps détectable contre les antigènes d'allo-transplantation correspondants. L'injection de globules rouges de mouton avec de l'adjuvant de Freund entraîne une hypersensibilité retardée aux globules rouges de mouton, sans aucune réponse humorale (238,239).

Au contraire, dans les GvH de faible intensité, l'immunité humorale peut être normale et l'immunité cellulaire perturbée avec diminution du nombre de cellules T dans la rate (190).

Le transfert de cellules médullaires ou spléniques de souris F1 au cinquième-dixième jour après GvH à d'autres souris F1 présentant une GvH prolonge nettement la survie des animaux par un effet suppresseur sur la GvH (96).

Des chimères allogéniques sont incapables de réaliser une conversion normale de la synthèse des anticorps 19S en 7S. Le déficit des chimères est dû à la composante T du système immunitaire étant donné que la formation des anticorps 7S est une fonction thymodépendante (77). Certains auteurs, au contraire, trouvent un passage rapide des formes 19S aux formes 7S (88).

Au cours de la GvH, la réponse primaire au système haptène-carrier DNP- γ globuline bovine (porteur T dépendant) ne se produit pas à un stade précoce, sans doute par défaut de coopération B et T (48).

Il n'a pas été mis en évidence de relation entre la sévérité de la GvH et la capacité immunologique des cellules B et T des chimères allogéniques quelques mois après la greffe de moëlle osseuse et la GvH qui s'ensuivit. Il peut persister 4 à 8 mois après un déficit fonctionnel portant sur les cellules T, les cellules B ou les deux à la fois. Toutefois, peut-être que le nombre de "cellules formant des plaques" in vitro en présence de globules rouges de mouton serait relié à la sévérité de la GvH chez la souris. Les anomalies qualitatives persistantes des cellules B et T seraient dues à l'interférence sur la coopération des cellules B et T des facteurs humoraux bloquants ou des cellules suppressives induites par la tolérance (248).

1.2. FACTEURS DE L'IMMUNODEPRESSION

Trois mécanismes semblent intervenir:

- . dans la GvH précoce, une prolifération des macrophages amplifie la fonction inhibitrice normale.
- . dans la GvH plus avancée, l'immunosuppression semble être causée par l'inhibition de la prolifération aussi bien des cellules T que des cellules B (58).
- . dans la GvH chronique, il existe des facteurs sériques inhibiteurs.

Par ailleurs chez l'animal, la GvH entraîne des lésions thymiques parfois marquées, pouvant aller jusqu'à l'involution complète (199).

1.2.1. ROLE DES MACROPHAGES

L'exsudat péritonéal et les cellules spléniques étudiés 8 jours après l'induction de la GvH chez la souris F1 ont un effet cytotoxique non spécifique in vitro. Ces cellules cytotoxiques sont des macrophages puisqu'elles adhèrent aux surfaces de plastique et sont sensibles à l'action toxique des particules cristallines de silice. Durant la GvH, les macrophages sont activés en un état de cytotoxicité non spécifique (72).

1.2.2. ROLE DES LYMPHOCYTES T SUPPRESSEURS

Les cellules spléniques de souris F1 présentant une GvH sont capables de supprimer une réponse immune. Ces cellules sont sensibles au sérum anti-Thy1, non retenues par des colonnes anti-immunoglobulines, et non adhérentes.

La fraction de cellules T purifiée par chromatographie d'affinité supprime la réponse in vitro des cellules lymphoïdes de F1 normales appauvries en macrophages. Les cellules T suppresseurs apparues lors de la GvH peuvent affecter les fonctions des cellules B directement sans la participation intermédiaire des macrophages. Ces cellules T suppresseurs n'agissent que sur les cellules portant l'antigène H_2 contre lequel elles sont sensibilisées (79,200,201).

Des expériences de restauration de la fonction immune in vitro, utilisant une "boîte de culture" à double compartiment séparés par une membrane imperméable aux cellules, montre que les cellules thymiques et ganglionnaires d'animaux normaux ou présentant une GvH restaurent la réponse "cellules formant des plaques" alors que les cellules spléniques des animaux présentant une GvH et les cellules médullaires ne le font pas.

Le traitement des cellules restaurantes avec anti-Thy1 empêche la restauration. Le surnageant obtenu à partir de cultures cellulaires restaure presque aussi bien que des suspensions cellulaires

entières même sans antigène, mais surtout après stimulation allogénique.

L'immunosuppression au cours de la GvH est donc due aux moins en partie à une baisse de la fonction "helper" des cellules T de la rate (59).

L'effet inhibiteur semble conservé quand les cellules GvH et les cellules normales sont séparées par une membrane imperméable probablement par l'action d'un facteur soluble mais cette notion est controversée (172,201).

L'immunosuppression secondaire à la GvH chez la souris est reproduite par transfert de cellules spléniques des souris atteintes de GvH à des souris irradiées. Ces cellules spléniques ont un effet supprimeur mais il ne dure que 21 jours. Cet effet supprimeur actif est dû aux cellules T du donneur parental qui exercent une influence antimitotique sur la prolifération des cellules B stimulées par l'antigène d'histocompatibilité. L'utilisation d'un sérum anti-Thy1 démontre que les cellules B dans les souris GvH sont normalement réactives (173,201). Les cellules B sont peut-être plus sensibles à la suppression du fait de leur grande densité en antigène Ia très important dans la GvH (202).

Les cellules T suppressives, produites chez la souris F1 présentant une GvH, traitées par des antisérums, sont Ly 1+ 2+ 3+

Elles se distinguent des cellules T suppressives induites par la ConA ou les antigènes qui sont Ly 1-2+3+. Les cellules T qui sont responsables de "l'effet allogénique" ou helper sont Ly 1+ 2-3-; cela prouve qu'il s'agit de deux sous-populations de cellules T. L'effet allogénique correspond à l'activité "helper" libérée dans le surnageant par des cellules T stimulées par un antigène ou des cellules allogéniques. Les médiateurs ainsi sécrétés (T replacing factor) augmentent considérablement la capacité des cellules B allogéniques à produire des anticorps, donc la coopération T et B. Les cellules T

de l'hôte ne contribuent pas à ces activités (174,203).

1.2.3. ROLE DU SERUM

Le sérum de souris présentant une GvH chronique est immunosuppresseur sur des cellules spléniques normales. La réponse proliférative à la ConA et aux cellules allogéniques est supprimée à 90 % par rapport aux témoins. La réponse anticorps in vitro aux antigènes thymodépendants est perturbée alors que la réponse anticorps aux antigènes thymoindépendants n'est pas modifiée. Les fonctions T sont plus sensibles que les fonctions B aux facteurs immunosuppresseurs dans le sérum des souris avec GvH (142).

2. COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Leur fréquence est accrue par l'immunodépression secondaire à la GvH.

En particulier chez des souris hybrides F1 présentant une GvH et infectées par le cytomégalovirus (CMV), celui-ci se retrouve plus souvent dans les tissus que chez des animaux sans GvH. L'infection à CMV est plus sévère au cours de la GvH et ceci explique la plus haute incidence des infections à CMV après transplantation de moëlle osseuse chez l'homme (53).

La GvH augmente l'expression des virus endogènes de type ARN xénotypique C dans les rates de souris hybrides F1. Ils auraient peut-être un rôle dans la malignité induite par la GvH (129).

3. COMPLICATIONS CARCINOGENETIQUES

Paradoxalement, l'immunodépression secondaire à la GvH peut augmenter ou diminuer le risque de développer un pro-

cessus néoplasique, prouvant, s'il en était besoin, la complexité de la carcinogénèse.

Les survivants à long terme des hybrides F1 ayant présenté une GvH peuvent développer des néoplasmes lymphoïdes qui ressemblent au Hodgkin ou au lymphosarcome. Les souris porteuses de ces tumeurs sont des chimères, mais il semble que ces tumeurs se développent à partir des tissus de l'hôte et non de ceux du donneur (197).

Dans des combinaisons hautement histoincompatibles où la GvH chronique est très sévère, des tumeurs de l'espèce du donneur ou de l'hôte sont induites dans la moitié des cas. Dans les combinaisons moins réactives, la GvH chronique est moins sévère et des tumeurs hautement malignes de l'espèce du donneur sont rapidement induites (42).

Au contraire, la croissance d'un plasmocytome murin ascitique MO P CC 315 peut être retardée chez des souris hybrides F1 présentant une GvH. On assiste à l'apparition retardée de la tumeur et la prolongation de la survie mais une fois établie, la tumeur croît rapidement et de façon fatale (167, 168).

Une GvH peu sévère chez une souris hybride F1 diminue la croissance tumorale et l'incidence des métastases d'un carcinome 3LL. Les cellules spléniques immunes qui favorisent la croissance tumorale quand elles sont transférées à un hôte syngénique sont éliminées par la GvH (35).

Une résistance transitoire à des cellules tumorales injectées par voie intraveineuse apparaît chez des souris F1 présentant une GvH au moment de l'immunodépression maximale et décroît bien que l'immunodépression persiste. Il existe une corrélation entre la résistance à la tumeur et la stimulation macrophagique mesurée par l'inhibition in vitro de la synthèse d'ADN des cellules tumorales par les macrophages péritonéaux (24).

4. COMPLICATIONS AUTOIMMUNES

L'homme et les mammifères sont dans un état équivalent à une "tolérance à faible dose" vis-à-vis de leurs propres constituants: des clones de lymphocytes T avec récepteurs spécifiques pour les autoantigènes sont éliminés ou plutôt supprimés, tandis que les lymphocytes B avec immunoglobulines de surface ayant une haute affinité pour les autoantigènes prévalent. Ce phénomène naturel devient pathologique quand il est amplifié. Quand l'activité helper est augmentée par des lymphocytes T spécifiquement stimulés par des déterminants viraux ou d'autres antigènes, ou stimulée par un stimulus allogénique de nature différente comme la GvH, ces lymphocytes B prolifèrent, se différencient et forment des autoanticorps. GvH et infection virale peuvent avoir un effet synergique dans la production d'une affection autoimmune.

Au cours de la GvH chez la souris et le hamster, une anémie hémolytique autoimmune avec test de Coombs positif peut se développer. Des plasmocytes apparaissent dans la médullaire des ganglions mais aucun centre germinatif n'est trouvé. Ces plasmocytes peuvent provenir du donneur ou surtout de l'hôte. Les anticorps sont surtout des immunoglobulines de l'hôte de type IgG1 (132, 222, 223). Il peut apparaître aussi des anticorps antinucléaires de l'allotype de l'hôte dans certaines souches (66) et des lymphocytotoxines froides non HLA dirigées contre les cellules B ou/et T du donneur. Des glomérulonéphrites à complexes-immuns ont été décrites également (83). Ces lymphocytotoxines sont probablement sécrétées par les cellules du donneur comme l'étude des phénotypes d'immunoglobulines dans le sérum le montre. Le rôle de ces autoanticorps est inconnu, mais il pourrait s'opposer au développement de la GvH (86).

L'injection de cellules lymphoïdes allogéniques dans un des lobes thyroïdiens du rat entraîne une GvH locale intense dans ce lobe et des lésions autoimmunes dans l'autre même si l'isthme a été coupé (122).

Les études sur l'effet de la GvH chez la souris NZB/NZW sont contradictoires : pour LEHMAN (127), la réponse anticorps est diminuée à la fois vis-à-vis des antigènes exogènes (globules rouges de mouton) qu'endogènes (ADN natif). Les souris feraient alors beaucoup moins de glomérulonéphrites et leur survie serait accrue comparée à celle des témoins non traitées. A contrario, GOLDBLUM (88) trouve que le développement des autoanticorps anti-ADN est accéléré et que le passage des formes 19S aux formes 7S est plus précoce.

VIII. TRAVAIL PERSONNEL : INDUCTION DE LA

CAPACITE DE GVH PAR INCUBATION EN

PRESENCE DE FACTEURS THYMIQUES

1. DIFFERENCIATION DES LYMPHOCYTES T IN VITRO

J.L.TOURAINE a pu reconstituer les premières étapes de différenciation des lymphocytes T humains par incubation in vitro en présence d'extraits thymiques (90,233,236).

Ces résultats ont été confirmés par l'étude de l'acquisition des propriétés des lymphocytes T chez des malades atteints de déficits immunitaires congénitaux et reconstitués par transplantation de moëlle osseuse ou de thymus fœtal (234).

La première étape de différenciation des prothymocytes humains en présence de facteurs thymiques est l'acquisition de marqueurs de surface, mais les antigènes HTLA apparaissent avant la capacité de former des rosettes E en présence de globules rouges de mouton. L'élimination des cellules avec antigènes HTLA empêche d'induire la capacité de former des rosettes E. Les réponses prolifératives in vitro en présence de cellules allogéniques ou de PHA apparaissent lors de l'étape suivante de différenciation et elles peuvent être induites ou amplifiées par l'incubation de certaines cellules médullaires ou de thymocytes avec des facteurs thymiques. L'élimination par la 5 bromodesoxyuridine des lymphocytes du sang périphérique répondant aux phytomitogènes est suivie par une augmentation de la réponse allogénique. Les réponses aux stimuli allogéniques et aux phytomitogènes acquises à peu près au même moment peuvent donc être considérées comme caractéristiques de sous-populations T distinctes (Figure 6).

Comme on le verra, en utilisant des méthodes similaires avec des lymphocytes murins, on a pu démontrer que la GvH

est induite par une population de cellules T distincte de celle qui prolifère in vitro en réponse aux phytomitogènes.

CANTOR et BOYSE (34) ont montré que les cellules T responsables des fonctions "helper" sont distinctes des cellules T suppressives et des cellules T tueuses.

Après reconstitution des patients avec déficit immunitaires sévères, les lymphocytes T qui se développent in vivo suivent une séquence identique de différenciation .

Des expériences comparables in vitro et l'étude de malades ont donné les mêmes informations sur la différenciation des cellules B (99)).

2. INDUCTION DE LA GvH CHEZ LA SOURIS PAR INCUBATION AVEC DES FACTEURS THYMIQUES

2.1. MATERIEL ET METHODES

Nous avons choisi comme système expérimental l'injection de lymphocytes allogéniques à des souris irradiées léthalement (235).

Des souris femelles CBA âgées de 4 semaines irradiées à dose léthale (900 rads) reçoivent une injection intrapéritonéale d'une suspension homogène de cellules lymphoïdes de souris C57 Bl/6 ou de souris syngéniques comme contrôle. Ces cellules lymphoïdes, thymocytes ou cellules spléniques, sont incubées pendant un temps variable, 2 à 18 heures, avec des extraits thymiques de veau (1 mg pour 10^7 cellules) correspondant à la fraction 5 de GOLDSTEIN (90), puis lavées ou non et $1 \text{ à } 3 \times 10^6$ thymocytes ou $4 \text{ à } 7 \times 10^6$ cellules spléniques sont injectées par voie intrapéritonéale.

Les souris sont sacrifiées le huitième jour et l'index splénique de SIMONSEN est déterminé (209) : rapport entre le poids de la rate GvH sur le poids du corps entier de la souris, divisé par le même rapport chez une souris contrôle (ayant reçu des cellules

syngéniques). Lors de ce test, l'index splénique minimal pour admettre une GvH est 1,30.

Dans certaines expériences, l'incubation est suivie d'une culture de cellules lymphoïdes en présence de PHA et d'un traitement au BUdR pour détruire les cellules qui ont proliféré.

Dans d'autres expériences, les cellules injectées sont des cellules spléniques de souris "nude"(nu/nu) C57 Bl/6 incubées avec des facteurs thymiques ou avec un milieu de contrôle.

2.2. RESULTATS ET DISCUSSION

Quand les cellules spléniques de souris C57 Bl/6 sont incubées pendant 4 heures avec de la thymidine puis lavées avant d'être injectées, aucune augmentation de la GvH n'est notée. Au contraire, quand les cellules ne sont pas lavées et que la thymidine est injectée avec les cellules, la GvH est nettement amplifiée. De même avec des thymocytes la GvH est nettement accrue.

Les expériences utilisant des cellules spléniques de souris "nude" ne montrent pas d'induction de GvH chez des receveurs irradiés allogéniques même quand les cellules sont incubées et injectées avec la thymidine, alors que IKEHARA (110) est parvenu à restaurer l'immunité de souris "nude" par simples injections au long cours des mêmes facteurs thymiques de GOLDSTEIN (90). Les facteurs thymiques ont donc la capacité d'amplifier la GvH seulement après avoir été injectés. La sous-population principalement responsable de cet effet ne peut pas être aisément déterminée, cellules de la suspension qui ont déjà subi les premiers stades de différenciation en lymphocytes T ou cellules du receveur participant au moins partiellement à la GvH (Figures 7 et 8).

Comme on l'a vu précédemment, les lymphocytes T proliférant en réponse à des cellules allogéniques sont distinctes de ceux répondant aux phytomitogènes et la sous-population cellulaire précédente a un effet suppresseur sur la première.

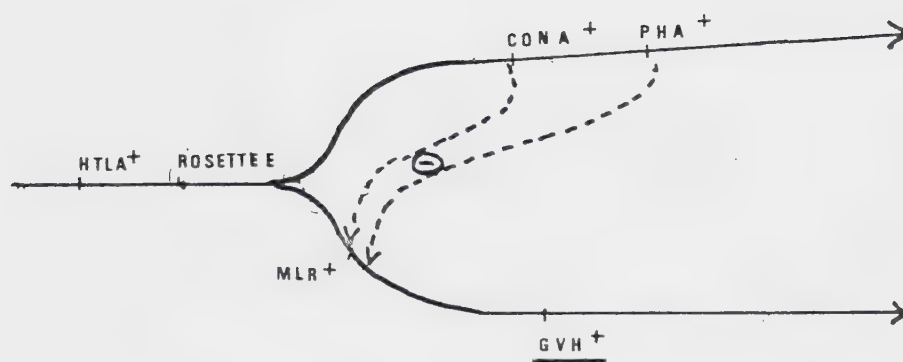
La deuxième partie du travail a essayé de déterminer si les cellules T qui répondent à la PHA sont différentes des cellules T induisant une GvH.

Les cellules spléniques sont stimulées par la PHA, traitées avec du BUdR et de la lumière et injectées à des receveurs allogéniques irradiés à dose létale.

La détermination de l'index splénique dans les différents groupes de souris montre que l'inactivation des cellules répondant à la PHA ne diminue pas la GvH (Tableau I).

Ce résultat suggère que les cellules T "helper" et peut-être aussi les cellules T cytotoxiques intervenant dans la GvH n'appartiennent pas à la sous-population de lymphocytes T qui prolifère en réponse à la PHA. La GvH est même significativement augmentée après inactivation des cellules répondant à la PHA qui comportent peut-être des cellules à activité suppressive spontanée.

Des recherches plus approfondies permettront de préciser le rôle des différentes sous-populations de lymphocytes T dans la GvH et peut-être de la contrôler plus efficacement.



differentiation des lymphocytes T humains

FIGURE 6.

influence des facteurs thymiques sur la gvh

SPLENOCYTES C57b16 $\pm$ F5V $\pm$ LAVES INJECTES A CBA IRRADIEE

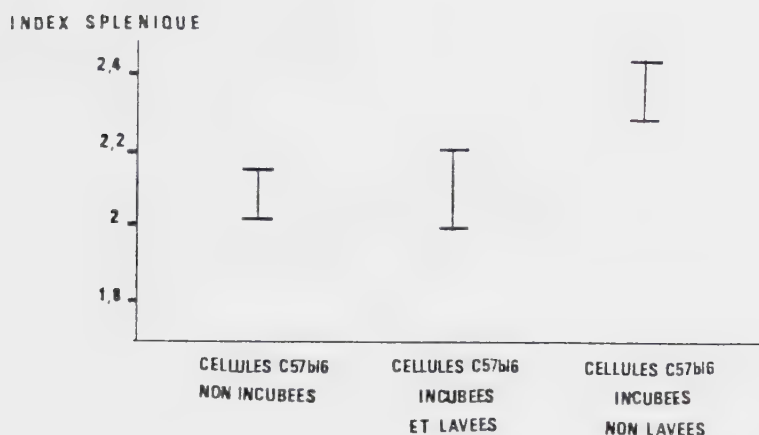


FIGURE 7.

influence des facteurs thymiques sur la gvh

THYMOCYTES C57b16 $\pm$ F5V LAVES INJECTES A CBA IRRADIEE

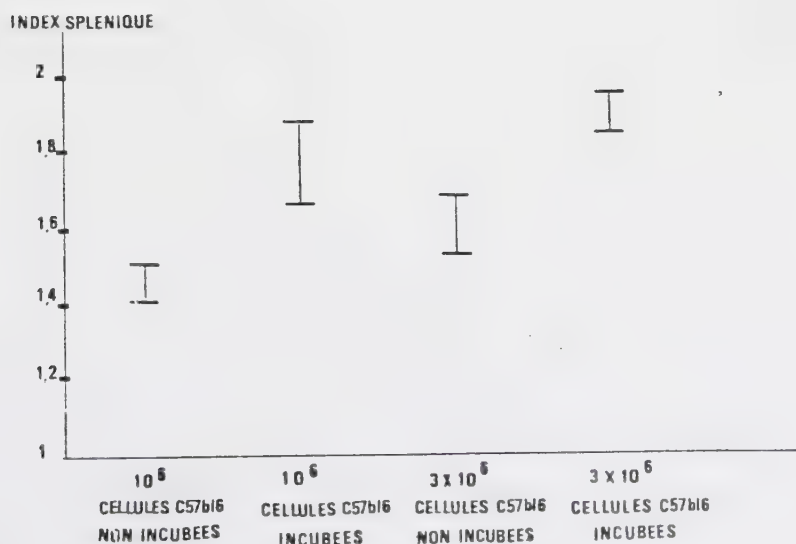


FIGURE 8.

TABEAU I.

INFLUENCE DE L'INACTIVATION DES CELLULES
REPOUNDANT A LA PHA

Culture en présence de PHA	Traitement BUdR + lumière	Nombre de souris CBA irradiées injectées	Index splénique
—	—	25	1,75
—	+	22	1,76
+	—	24	1,83
+	+	35	2,57

ETUDE DE LA GVH CHEZ L'HOMME

IV. NOS OBSERVATIONS DE GVH AU COURS

DES DEFICITS IMMUNITAIRES COMBINES SEVERES

Nous avons eu le privilège de pouvoir rassembler les observations parisiennes et lyonnaises de GvH survenues au cours de DICS, soit après greffe de moëlle osseuse ou de tissus fœtaux (foie et thymus), soit après transfusion de sang pourtant irradié ou après passage materno-fœtal.

Ces malades ont été pris en charge soit dans l'Unité d'Immunohématologie du Professeur GRISCELLI à l'Hôpital Necker de Paris, dont l'orientation vers les déficits immunitaires congénitaux est bien connue et où de nombreux DICS ont été greffés depuis quelques années (Tableau II), soit par les équipes pédiatriques lyonnaises et stéphanoises en collaboration étroite avec le laboratoire du Docteur J.L. TOURAINE de l'Unité INSERM du Professeur TRAEGER (Tableau III).

PREMIERE OBSERVATION

Christophe est un nouveau-né, sans antécédent familial particulier, né le 3/6/1974 après une grossesse et un accouchement normaux. Poids de naissance : 3,6 kg. Les parents ne sont pas consanguins. Il est hospitalisé à 17 jours de vie dans le service du Professeur FREYCON à Saint-Etienne pour une bronchopneumopathie infectieuse grave et traînante dont le germe n'a pas été isolé. Au vingtième jour est décelée une infection urinaire à E.coli et à la sixième semaine une candidose buccopharyngée. Le développement staturopondéral et psychomoteur est retardé (52).

Au 39ième jour de vie, en l'absence d'un bilan biologique évocateur de déficit immunitaire, une transfusion de 30 ml de sang frais non irradié est effectuée.

Mais, progressivement, les tableaux clinique et biologique se complètent et l'enfant est transféré à Lyon dans le service du Professeur JEUNE à 3 mois, pour forte suspicion de déficit immunitaire congénital et placé sous flux laminaire à la 16ième semaine.

L'évolution comporte de nouveaux épisodes infectieux traînants et récidivants.

BILAN IMMUNITAIRE

Le bilan, effectué en grande partie dans le laboratoire du Dr J.L. TOURAINE, met en évidence un déficit immunitaire combiné sévère :

. Immunité humorale :

. Les IgM élevées au 22ième et 30ième jours (300 et 730 mg/100 ml) s'effondrent à la 17ième semaine (8mg/100 ml).

. La synthèse d'anticorps est nulle :

Pas d'allohémagglutinine à 3 mois

Pas d'anticorps contre les bactéries responsables des épisodes infectieux.

Les anticorps antitétaniques et antidiphtériques après vaccination sont inférieurs à 0,02 UI/ml.

. Le pourcentage de lymphocytes B dans le sang périphérique mis en évidence par les immunoglobulines de surface en immunofluorescence est de 2 % (valeurs usuelles: 10 à 32 %).

. Immunité cellulaire :

. Une lymphopénie périphérique n'apparaît qu'à la 13ième semaine ($420/\text{mm}^3$), mais dès le 19ième jour la lignée lymphoïde ne représente que 3% des éléments médullaires et il n'existe pas de plasmocytes.

. Le test d'hypersensibilité retardée à la candidine est négatif malgré la candidose buccopharyngée. La sensibilisation au DNFB n'est pas obtenue.

. Le pourcentage de lymphocytes T formant des rosettes E avec des globules rouges de mouton est pratiquement nul (0,5 à 1% à la 14^{ème} semaine; valeurs usuelles : 40 à 75%). Le pourcentage de lymphocytes à phénotype HTLA⁺ étudié par lymphocytotoxicité est inférieur à 1% (valeurs usuelles : 49 à 78%).

. Les cultures en présence de PHA ne montrent aucune stimulation.

. Les MLR montrent que les lymphocytes du malade ne sont pas stimulables et sont peu stimulants vis-à-vis des lymphocytes témoins à la 16^{ème} semaine.

. Le pourcentage de cellules médullaires séparées sur gradient d'albumine bovine capables d'acquérir le phénotype HTLA⁺ après incubation avec des facteurs thymiques est inférieur à 1%.

. Une éosinophilie apparaît à partir de la 9^{ème} semaine, régulièrement croissante jusqu'à la 14^{ème} semaine (37%, soit 1295/mm³), puis décroissante jusqu'à la 10^{ème} semaine. Celle-ci est sans doute due à une petite GvH secondaire à l'injection de sang frais non irradié au 39^{ème} jour mais aucun signe clinique ni autre perturbation biologique ne s'y associe.

. Il n'existe pas d'image radiologique thymique individualisable.

. Le dosage de l'ADA érythrocytaire à la 14^{ème} semaine par méthode radioisotopique montre un déficit majeur : 3,9 nmol/mn/ml d'érythrocytes (valeurs usuelles : 638 $\pm$ 97). Les parents et la sœur présentent une activité intermédiaire : père : 194 nmol/mn/ml d'érythrocytes ; mère : 291 nmol/mn/ml d'érythrocytes; sœur : 241 nmol/mn/ml d'érythrocytes. Le malade ne présente comme anomalie osseuse caractéristique

du déficit en ADA qu'une platyspondylie au niveau du rachis cervical et dorsal.

A l'âge de 18 semaines, le diagnostic de DICS avec déficit en ADA est établi. L'indication de greffe médullaire est posée.

PREMIERE TRANSPLANTATION MEDULLAIRE

Elle est pratiquée à partir de la sœur aînée, ABO Rhésus identique, HLA identique et MLR négative.

Comme on l'a vu, elle est hétérozygote pour le déficit en ADA érythrocytaire.

La greffe est effectuée à 18 semaine, le 18.10.1974, sous forme de 150×10^6 cellules nucléées par kilogramme de poids.

Des signes infectieux cutanés et des voies aériennes supérieures persistent 45 jours, malgré les traitements adaptés.

EVOLUTION APRES GREFFE : LA GvH. SIGNES CLINIQUES

Au 11ième jour après la greffe : J₁₁, une éruption maculaire accompagnée d'un fébricule (37°5) apparaît sur le tronc. Elle s'étend rapidement aux membres inférieurs puis disparaît en 3 à 4 jours.

Une hépatosplénomégalie transitoire se manifeste simultanément: à J₁₁ le foie déborde le grill costal de 3 à 4 cm. Il augmente progressivement de volume et à J₁₈ il déborde les côtes de 7 à 8 cm; puis il régresse et se stabilise, à partir de J₂₅ à 2 cm sous les côtes. La rate dépasse le rebord costal de 2 cm à J₁₁ et de 4 cm à J₁₈. Elle ne déborde plus que de 2 cm à J₃₀ et n'est plus palpable à J₆₀.

Des adénopathies sous-maxillaires et cervicales apparaissent à J₁₂, inguinales à J₂₅. On ne note pas de diarrhée.

Le fébricule (37 à 37°5) persiste jusqu'à J₄₀. Il peut sans doute être lié en partie à l'infection respiratoire et en partie

à la chaleur libérée par le flux laminaire.

SIGNES BIOLOGIQUES (Figure 9.).

. L'éosinophilie

Comme on l'a vu, une éosinophilie est notée à partir de la 9^{ième} semaine, mais elle régresse au cours du 4^{ième} mois et une semaine avant la greffe, le nombre des éosinophiles est à $168/\text{mm}^3$. Le 8^{ième} jour après la greffe, il est de $66/\text{mm}^3$. A partir de J_{12} , ils augmentent à nouveau pour atteindre $1628/\text{mm}^3$ à J_{20} , puis leur nombre décroît progressivement.

A partir de J_{50} , les éosinophiles évoluent de façon cyclique entre 48 et $130/\text{mm}^3$.

. Les transaminases

On ne peut pas lier leur élévation à la GvH. Les SGOT sont élevées avant la greffe et n'ont jamais été trouvées normales chez l'enfant. Les SGPT sont normales avant la greffe et ne s'élèvent pas après. Les 5'-nucléotidases sont normales avant la greffe. Elles s'élèvent brutalement à J_7 puis restent élevées jusqu'à J_{40} .

RECONSTITUTION IMMUNITAIRE

Elle n'est que partielle au cours des trois premiers mois :

- . Normalisation du taux des immunoglobulines sériques mais présence d'un pic monoclonal de type gamma G kappa.
- . Apparition d'allohémagglutinines et d'anticorps contre les antigènes bactériens.
- . Le pourcentage de cellules T et B atteint la limite inférieure de la normale.
- . Positivation des tests cutanés d'hypersensibilité retardée à la candidine.

Mais :

- . Le nombre de lymphocytes du sang périphérique se normalise transitoirement puis décroît à nouveau progressivement (500 à 1 000 /mm³ dont 100 à 300 petits lymphocytes).

- . La prolifération lymphocytaire en présence de ConA et de PWM reste faible.

- . La leucopénie redevient importante (moins de 3000/mm³).

Ces résultats expliquent qu'une deuxième transplantation ait été pratiquée 99 jours après la première.

DEUXIEME TRANSPLANTATION MEDULLAIRE

Elle est pratiquée à partir du même donneur.

130 x 10⁶ cellules / kg de poids sont administrées par voie intraveineuse le 15/1/1975.

Aucun épisode infectieux ne survient.

L'isolement sous flux laminaire est interrompu un mois après la greffe.

Aucun signe clinique de GvH n'apparaît, ni d'éosinophilie.

Les transaminases ne s'élèvent pas, mais les 5'-nucléotidases sériques augmentent pendant deux semaines.

RECONSTITUTION IMMUNITAIRE

- . Les lymphocytes et les autres leukocytes ne se normalisent que 2 mois après la deuxième greffe.

- . Le pic monoclonal s'atténue et disparaît près d'un an après la deuxième greffe.

- . Le pourcentage de cellules T et B se normalise aussi à peu près 2 mois après la deuxième greffe.

- . La réponse proliférative à la ConA ne devient satisfaisante que 4 mois après la deuxième greffe et la PHA plus d'un an après.

Depuis lors, les différents bilans immunitaires pratiqués sont normaux, jusqu'à 4 ans plus tard.

Les caryotypes pratiqués après la greffe permettent de mettre en évidence un chimérisme au niveau du sang périphérique (11 cellules de caryotype XY, 6 XX et 3 incertaines sur 20 mitoses examinées).

Au niveau de la moëlle osseuse, le caryotype est XY sur toutes les cellules observées.

L'ADA érythrocytaire augmente légèrement après la greffe. L'ADA lymphocytaire, indosable avant, atteint 10% de la normale après transplantation.

Neuf mois après la greffe est apparue une petite plaque blanche nacréée sur la face interne de la joue, vite régressive. Les prélèvements n'ont pas montré de candidose. On peut discuter une petite GvH chronique.

DEUXIEME OBSERVATION

Richard est un nouveau-né au lourd passé familial de décès de garçons en bas âge par maladies infectieuses, évoquant un déficit immunitaire congénital lié au sexe.

Après une grossesse normale, l'accouchement prématuré de 2 à 3 semaines se passe bien le 17/3/1977. Devant le résultat des premiers examens, l'enfant est transféré dans le service du Professeur GRISCELLI et mis en "bulle" à 3 jours de vie.

L'examen clinique est normal. Une décontamination digestive totale est réalisée par Néomycine, Streptomycine, Bacitracine, Céporine. La présence de faibles quantités de Candida dans les selles nécessite un traitement intermittent par la Fungizone per os.

BILAN IMMUNITAIRE

Le bilan met en évidence un déficit immunitaire combiné sévère :

. Immunité humorale

- . Le taux d'IgM au 15ième jour de vie est de 170 mg/100 ml.
- . La synthèse d'anticorps est nulle malgré trois vaccinations successives antitétanique et antipoliomyélitique injectable. Les allohémagglutinines retrouvées, à faible taux, les premières semaines proviennent de la mère.
- . Le pourcentage de lymphocytes B mis en évidence par les rosettes EAC est de 78% (témoins à 10%). 74% des lymphocytes périphériques sont marqués par un sérum fluorescent anti-delta et 61% par un anti-mu.
- . Le caractère relativement fonctionnel des lymphocytes B présents a pu être démontré en coculture avec des lymphocytes T d'un sujet normal en présence de PWM puisqu'il a été possible d'obtenir au 7ième jour de culture des immunoglobulines IgG, IgA et IgM intracytoplasmiques.

. Immunité cellulaire

- . Le nombre de lymphocytes oscille entre 1 200 et 3 000/ mm³.
- . Le test d'hypersensibilité retardée à la PHA est négatif.
- . Le nombre de lymphocytes formant des rosettes E est inférieur à 1% (témoin à 60-70%). Un antisérum anti-T tue 20% des lymphocytes du malade (background 9%) et 53% du témoin (background 2%).
- . Les cultures en présence de PHA, PWM et ConA montrent une prolifération pratiquement nulle.
- . La MLC en présence de 2 sujets non apparentés est

positive : index de 10 et 20.

- . Le facteur thymique est subnormal : 1/16.
- . Une tentative de maturation des cellules T en présence de surnageant de facteur thymique est négative.
- . 20-25 % de cellules ne possèdent pas de marqueur mais ce ne sont pas des monocytes puisque seulement 3-4% des cellules circulantes sont peroxydase +. Il n'y a pas de phénomène LDA.
- . Les taux de l'ADA et de la nucléoside phosphorylase sont normaux.

GREFFE DE FOIE FOËTAL ET DE THYMUS FOËTAL

En l'absence de sujet HLA A,B et D compatible dans la famille et après avoir contacté les différents Centres de Transfusion Sanguine, une greffe de foie fœtal et de thymus fœtal est réalisée à 3 mois à partir d'un fœtus mâle de 14 semaines. Il a été injecté environ $0,9 \times 10^9$ cellules hépatiques et 25×10^6 cellules thymiques par kg de poids. Les cellules hépatiques et thymiques ont été injectées par voie intrapéritonéale.

EVOLUTION APRES GREFFE : LA GvH

La précocité et surtout la gravité de cette GvH sont surprenantes et tout à fait inhabituelles pour une greffe de foie et de thymus foetaux (Figure 10.).

. A J₆ survenue d'une éruption érythémateuse faite de macules diffuses accompagnées à partir de J₁₀ d'une fièvre oscillant entre 38 et 40°, accompagnée d'une éosinophilie d'abord modérée (environ 500 à 1 000/mm³), l'état général est encore alors tout à fait correct et la croissance pondérale satisfaisante.

. A J₁₆ apparition d'une diarrhée liquide d'intensité variable qui va entraîner une stagnation pondérale. Sur le plan biologique, alors que les transaminases sont normales et le test de Coombs négatif, l'éosinophilie persiste et s'accroît, quoique variable (aux

alentours de $1\,000/\text{mm}^3$), et à J_{21} apparaît une neutropénie : $500/\text{mm}^3$ qui persistera environ 15 jours.

. A J_{27} apparition de signes préliminaires: toux, dyspnée expiratoire modérée avec tirage et polypnée. Les clichés thoraciques montrent des infiltrats diffus.

. A partir de J_{24} , l'éruption maculeuse variable s'associe à une desquamation au niveau du dos et des extrémités.

Compte tenu de l'aggravation progressive de la GvH, l'enfant reçoit à partir de J_{26} 200 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone, dose qui sera ensuite adaptée à l'intensité des signes cliniques de GvH.

Cette corticothérapie s'accompagne d'une amélioration des signes cutanés et respiratoires mais moins des signes digestifs. L'éosinophilie et la neutropénie disparaissent.

Au bout de 6 semaines, des lésions bulleuses apparaissent au niveau de la plante des pieds. La biopsie cutanée montre "des lésions majeures de réaction du greffon contre l'hôte au niveau de la peau avec un infiltrat mononucléé riche en mastocytes mais comportant surtout des cellules à grains basophiles au Giemsa, avec des anomalies épidermiques majeures, satellites, à type d'hyperplasie basale, d'anomalies de kératinisation tant dans le corps muqueux qu'en surface" (Laboratoire du Professeur NEZELOF).

Les recherches de virus au niveau des bulles et dans le sang sont restées négatives.

Cette éruption bulleuse va s'aggraver, gagnant les membres supérieurs, s'étendant aux membres inférieurs et apparaissant au niveau des zones de friction avec signe de Nikolsky.

Parallèlement, les troubles digestifs s'aggravent considérablement avec 600 à 800 ml de selles par jour et perte de poids de 500 g en 5-6 jours nécessitant la mise en place d'un cathéter cave pour alimentation parentérale.

Il n'existe toujours pas d'hépatosplénomégalie.

Il s'y associe des signes de néphropathie probablement

également liés à la GvH avec apparition d'une protéinurie et d'une hématurie à J₅₁.

Par la suite, malgré l'utilisation de SAL par voie intraveineuse et per os, et de *Corynebacterium parvum*, les signes de GvH ne s'améliorent guère et l'enfant meurt le 71^{ème} jour. Les dernières hémocultures ont mis en évidence *Candida albicans*, qui a peut-être hâté l'issue fatale.

RECONSTITUTION IMMUNOLOGIQUE

. Immunité humorale

. Le taux des IgM a atteint 35 mg/100 ml 8 jours après la greffe et 60 mg/100 ml 2 mois après.

. Il n'y a pas eu de réponses anticorps pour le tétanos et la coqueluche malgré un rappel juste après la greffe.

. Le pourcentage de cellules EAC⁺ est resté constamment supérieur à 60%.

. Immunité cellulaire

. Le pourcentage de cellules formant des rosettes E ne s'est élevé que très modérément 3 semaines après la greffe : 5 %.

. L'hypersensibilité aux mitogènes est restée négative.

. La prolifération lymphocytaire en culture en présence de mitogènes n'a augmenté que modérément et transitoirement.

Les signes de reconstitution ont donc été à la fois faibles et transitoires.

TROISIEME OBSERVATION

Laurent est né par césarienne stérile sous "bulle" à 37 semaines, pesant 2 kg, le 24/11/1973.

On retrouve dans les antécédents familiaux plusieurs garçons morts en bas âge d'épisodes infectieux ou de complications de

vaccinations : BCGite et vaccine généralisées. Un frère aîné est mort à 5 mois, probablement à la suite d'une GvH consécutive à une transfusion de sang non irradié.

L'examen clinique à la naissance est normal. L'enfant est élevé en atmosphère stérile et se développe normalement pendant 1 mois 1/2 malgré une contamination à l'intérieur de l'enceinte stérile par de la Moraxella, du Staphylocoque et du Clostridium, non traitée.

BILAN IMMUNITAIRE

Il va mettre en évidence l'existence d'un déficit immunitaire combiné sévère :

- . La radiographie thoracique ne montre pas d'ombre thymique.

. Immunité humorale

- . Les IgM sont à l'état de traces à 3 jours de vie.
- . Le pourcentage de rosettes EAC est élevé : 30 % (12 % pour le témoin), de même que le nombre de lymphocytes avec immunoglobulines de surface (anti- μ 69%; anti- γ 2%; anti- δ : 0 à 2%).

. Immunité cellulaire

- . Il existe d'emblée une lymphopénie : 456 lymphocytes par mm³.
- . Les tests d'hypersensibilité retardée à la PHA, au PWM et à l'hémocyanine sont négatifs.
- . Le pourcentage de rosettes E est effondré : 1% (témoin 60 %).
- . Il n'y a pas de prolifération lymphocytaire en présence de PHA.

Au total, il apparaît que l'enfant est porteur d'un déficit immunitaire portant sur la lignée T, peut-être aussi sur la lignée B

sans que l'on puisse avoir de preuves formelles à cet âge.

Alors que la recherche d'un donneur compatible est en cours, l'enfant doit être transfusé du fait d'une anémie secondaire aux multiples prélèvements. Le 9/1/1974, il reçoit 30 ml de sang paternel irradié à la dose de 5 000 rad_s irradiation dont la qualité et la quantité ont été parfaitement vérifiées. Un test de transformation lymphoblastique pratiqué sur le sang irradié est négatif, permettant d'espérer qu'il n'existe pas de lymphocytes vivants capables de proliférer.

EVOLUTION APRES TRANSFUSION : LA GvH

. Signes cliniques entre le 9/1/1974 et le 10/2/1974

29 jours après la transfusion est apparue une éruption maculo-papuleuse sur le cou, les épaules et les plis inguinaux qui s'est secondairement étendue sur tout le corps avec des vésicules dans lesquelles on retrouve un Staphylocoque epidermidis. Cette éruption a été traitée par la Bétadine et a disparu à J₄₂.

Mais, à J₄₉, apparaît une fièvre autour de 38°5 - 39° une diarrhée importante et une éruption à type de petites macules sur le thorax. Cet épisode rétrocede rapidement puisque à J₅₂ tout est rentré dans l'ordre.

Devant la présence de plusieurs germes sur la peau, au niveau des différents orifices et dans les selles, un essai de décontamination par la Bacitracine est tenté, mais reste inefficace.

. Signes biologiques (Figure 11)

. L'étude de l'immunité humorale montre la persistance d'un taux très bas d'IgM et un taux très faible d'allohémagglutinines anti-B.

. L'étude de l'immunité cellulaire montre la persistance de tests d'hypersensibilité négatifs, un pourcentage de rosettes E très faible et l'absence de stimulation des lymphocytes par les mitogènes non spécifiques.

Le nombre des lymphocytes depuis la naissance se situe entre 1 500 et 2 000 /mm³, mais à partir du 3^{ième} mois il oscille entre 2 200 et 3 000/mm³.

. Le dosage de la thymosine montre un taux normal : 1/16 et 1/32.

. Le taux d'ADA est normal.

. A partir de J₈₀ apparaît une éosinophilie notable puisqu'elle passe de 5 % à J₈₀ à 7 % à J₉₀ et 8 % à J₉₅.

Ce tableau clinique et biologique a fait évoquer une GvH, bien que les transaminases ne se soient pas élevées mais le fait que le sang transfusé ait été irradié n'orientait pas dans ce sens.

Le 28 février, une deuxième transfusion de 80 ml de sang paternel irradié à 5 000 rads et contrôlé est réalisée.

. Signes de GvH entre le 1^{er} et le 21/3/1974

L'enfant présente une diarrhée subaiguë résistante à la thérapeutique.

Le 63^{ième} jour après la première transfusion, et 10 jours après la seconde, apparaît une éruption morbilliforme débutant à la face antérieure du thorax puis généralisée et accompagnée d'une desquamation.

L'éosinophilie atteint 25% à J₅₇ et 32% à J₆₄, mais les transaminases restent normales.

Le diagnostic de GvH est toujours récusé.

Les études de l'histocompatibilité familiale montrent que Laurent est HLA phénotypiquement identique avec sa grand-mère mais ses lymphocytes répondent en culture mixte contre ceux de Laurent.

Une greffe de moëlle osseuse de la grand-mère est pratiquée le 21/3/1974, à l'âge de 4 mois : $1,3 \times 10^6$ cellules lymphoïdes sont injectées.

. Evolution entre le 21/3/1974 et le 7/4/1974

La diarrhée cesse jusqu'au 30 mars, mais reprend alors, entraînant un amaigrissement important.

La desquamation cutanée persiste sans apparition de nouvelle éruption.

Tous les prélèvements bactériologiques sont stériles.

Les examens pratiqués juste avant la greffe montrent une reconstitution immunitaire en cours :

- . Diminution du pourcentage relatif de cellules B avec immunoglobulines de membrane.

- . Les lymphocytes de Laurent cultivés en présence de PHA montrent un index de 60 (témoin : 120), en présence de PWM un index de 14 (témoin: 39).

- . La MLC est positive : Laurent : index 10 (témoin : 11).

- . Mais les IgM restent à l'état de traces.

Le DICS est donc partiellement reconstitué avant la greffe de moëlle osseuse. Le groupe HLA des lymphocytes circulants montre une double population de lymphocytes, l'une d'origine paternelle, l'autre identique au groupe du malade et de sa grand-mère. Le caryotype fait sur 19 cellules montre l'existence d'un clône ayant subi un remaniement radioinduit sévère au cours de l'irradiation.

A partir du 4 avril, apparaît une leucopénie sévère puisque le nombre de granuleux oscille entre $684 /\text{mm}^3$ le 4 et $286 /\text{mm}^3$ le 8; les lymphocytes entre $876 /\text{mm}^3$ et $754 /\text{mm}^3$.

L'éosinophilie persiste entre 16 et 35 %. Un myélogramme pratiqué le 5 avril montre une moëlle riche. Elle contient 22% d'éléments de la lignée granuleuse, 65% de la lignée rouge et des mégacaryocytes en grand nombre.

• Evolution entre le 7/4/1974 et le 8/5/1974

Sur le plan cutané, la desquamation persiste ichtyosiforme sans nouvelle éruption. La diarrhée est permanente malgré la mise en alimentation parentérale. Le 12 avril on note pour la première fois l'apparition d'une hépatomégalie débordant de 3 cm, qui reste inchangée par la suite. Il n'y a pas de splénomégalie associée.

L'enfant va présenter par ailleurs, des convulsions et va devenir progressivement aréactif. A partir du 11 avril la température monte à 39-40° sans aucun signe infectieux associé, tous les prélèvements restant stériles jusqu'à la fin.

Le 14 avril, l'enfant reçoit à nouveau 40 ml de sang irradié à 6 000 rads d'origine paternelle, suivie d'un ictère accru par une hémolyse post-transfusionnelle mais restant rétionnel jusqu'à la fin de l'évolution.

Une aplasie médullaire s'installe progressivement diminuée par une leucopénie majeure : 1 200 leukocytes/mm³ le 14 avril, 400/mm³ le 16 et 100/mm³ le 19. S'y associe rapidement une anémie sévère. Le myélogramme montre une moëlle quasi désertique.

Dans ces conditions de GvH dramatique, l'enfant est transfusé par 50 ml de sang non irradié de sa grand-mère le 24 avril. Les leukocytes ne remontent pas.

Le 27 avril, l'enfant reçoit 100 mg d'Endoxan par voie intraveineuse, pour essayer de détruire les cellules susceptibles de détruire les cellules transfusées de la grand-mère et le 29 avril l'enfant reçoit une deuxième greffe de moëlle osseuse de sa grand-mère de 90 ml, sans effet sur l'aplasie.

L'enfant meurt le 8 mai.

La vérification post mortem a confirmé le déficit immunitaire avec thymus hypoplasique, ganglions non peuplés, plaques de Peyer absentes, et grande rareté des lymphocytes dans tous les organes hormis l'intestin, où la densité en lymphocytes apparaît un peu plus grande.

Les signes histologiques de GvH sont peu importants : petit œdème des cellules épidermiques sans infiltrat inflammatoire important.

Au niveau intestinal, il existe une atrophie villositaire diffuse. L'épithélium contient des lymphocytes, de même que le chorion.

Le foie présente une rétention biliaire avec thrombi intracaniculaires. Il existe une infiltration lymphocytaire modérée des espaces portes et des sinus (Docteur GUY-GRAND).

QUATRIEME OBSERVATION

Larbi est né à terme après une grossesse normale le 11/4/1977 en Tunisie. Poids de naissance : 4,200 kg.

Il existe de très lourds antécédents familiaux de décès en bas âge par infection, dont un frère et deux sœurs de Larbi. Les parents sont consanguins.

L'enfant est adressé dans le service du Pr. GRISCELLI à l'âge de 1 mois pour stagnation pondérale, pneumopathie interstitielle, absence d'ombre thymique sur le cliché thoracique et lymphopénie majeure ($190/\text{mm}^3$) qui évoquent fortement un déficit immunitaire mixte et grave.

Dès l'entrée dans le service, l'enfant est placé en milieu stérile et subit une décontamination digestive par Colimycine, Néomycine, Streptomycine et Céporine per os qui a permis d'assurer ultérieurement en permanence des selles stériles.

BILAN IMMUNITAIRE

. Immunité humorale

- . Le taux d'IgM est inférieur à 0,02 g/l.
- . Il n'y a pas d'allohémagglutinine.

- . Le pourcentage de rosettes EAC est de 27% (mais il semble s'agir essentiellement de monocytes).

- . Il n'existe aucune cellule porteuse d'immunoglobulines de membrane.

. Immunité cellulaire

- . La lymphopénie majeure se confirme: 0 à 200/mm³.

- . Les tests d'hypersensibilité retardée, notamment à la PHA, sont négatifs.

- . Le pourcentage de rosettes E est de 0 %.

- . Le dosage de l'ADA érythrocytaire confirme le déficit total; moins de 0,009 μ mol/ml/érythrocytes/mn (valeurs usuelles : $0,40 \pm 0,06$).

Le dosage de l'Inosyl phosphorylase est normal. La mère est hétérozygote pour le déficit en ADA (0,25). Le père aurait un taux normal. Il a pu être détecté dans la famille 8 personnes hétérozygotes pour l'ADA.

On retrouve quelques anomalies osseuses de ce déficit : présence de spicules métaphysaires au niveau de l'extrémité distale du fémur et des poignets; les pointes des omoplates sont un peu pointues ainsi que les extrémités des fémurs.

L'agent infectieux responsable de la pneumopathie interstitielle n'ayant pas pu être retrouvé (Pneumocystis, mycose ou autres), un traitement polyvalent est mis en route : Bactrim (100 mg/kg/j), Ancotil (100 mg/j) et Econazole (100 mg/j) puis Lomidine (4 mg/kg/j).

Un tableau digestif associant mélénas, hématémèses et pneumopéritoine sans occlusion complète fait évoquer une entérocólite nécrosante dont l'évolution est favorable par simple alimentation parentérale.

TENTATIVE DE TRAITEMENT DU DEFICIT EN ADA

Une injection par voie intramusculaire d'ADA d'origine érythrocytaire préparée à partir de 500 ml de globules rouges humains n'entraîne une augmentation du taux d'ADA plasmatique que pendant quelques heures sans élévation du nombre de lymphocytes sanguins.

3 transfusions de globules rouges irradiés entraînent naturellement une augmentation du taux d'ADA érythrocytaire global mais pas d'élévation du nombre de lymphocytes sanguins.

Une tentative de reconstitution par greffe médullaire à partir d'une grand-tante hétérozygote pour l'ADA ($0,20 \mu\text{mol/ml}$ d'érythrocytes/mn) de groupe sanguin O+ (Larbi est B —) et HLA A et B phénotypiquement identique à Larbi. La MLC faite avant la greffe a échoué pour des raisons techniques. Celle pratiquée le jour de la greffe est positive, bien qu'elle soit un peu sujette à caution (prolifération spontanée non négligeable des cellules de Larbi non stimulées).

UNE GREFFE MEDULLAIRE DE 60×10^6 CELLULES PAR KG DE POIDS EST PRATIQUEE LE 24/6/1977.

EVOLUTION APRES GREFFE : La GvH (Figure 12.)

Dès J_9 , survient une éruption maculeuse de la face et du dos avec fièvre à $38^{\circ}2$ et hépatosplénomégalie. Les éosinophiles s'élèvent à $1\,000/\text{mm}^3$.

Dès J_{10} , une détresse respiratoire marque sans doute l'aggravation de la pneumopathie interstitielle par la GvH, bien améliorée par l'hémisuccinate d'hydrocortisone (200 mg/j).

Par ailleurs, le test de Coombs est négatif. Les transaminases sont normales. Il n'existe pas de neutropénie.

A J_{24} survient une nouvelle recrudescence de la GvH: accentuation de la détresse respiratoire nécessitant d'augmenter les

doses d'hémisuccinate d'hydrocortisone. Une éruption très intense et desquamante réapparaît.

La biopsie cutanée montre une réaction du greffon contre l'hôte avec "minimes altérations épidermiques, un grignotement de la basale, une prolifération cellulaire dermique polymorphe où dominant des cellules histiocytaïres irrégulières, ainsi que des éléments basophiles et des cellules éosinophiles" (Docteur NEZELOF).

A J₂₇, des troubles digestifs complètent le tableau et entraînent une déshydratation. Une thrombopénie et une leucopénie s'y associent.

A J₄₅ survient une occlusion intestinale sans doute par sténose du grêle secondaire à l'entérocolite présumée survenue 1 mois 1/2 avant. Malgré une alimentation parentérale et une aspiration gastrique continue, l'enfant meurt subitement le 13/8/1977.

Le décès survient alors que la phase de GvH est en train de s'atténuer et alors qu'il apparaît des signes de reconstitution immunologique :

RECONSTITUTION IMMUNOLOGIQUE

- . Taux d'IgM à 0,50 g/l.
- . Apparition d'allohémagglutinines anti-A à 1/128.
- . Anticorps antidiphthériques à 1/10 et apparition d'anticorps anti-Pneumocystis carinii authentifiant à posteriori la nature de la pneumopathie interstitielle initiale.
- . Pourcentage de rosettes E à 34%.
- . Prolifération normale en présence de mitogènes.

CINQUIEME OBSERVATION

Michael est né le 19/6/1978 après une grossesse et un accouchement normaux. Le poids de naissance est de 3,320 kg.

Il n'existe pas d'antécédents familiaux évocateurs de déficit immunitaire. Vers l'âge d'un mois apparaît une diarrhée chronique rattachée à un E.coli pathogène présent dans les selles, résistant aux mesures diététiques habituelles et récidivant malgré l'antibiothérapie adaptée.

S'y associent des lésions érythémateuses mycotiques de la partie inférieure du tronc, respectant les fesses.

Le malade est transféré dans le service du Professeur GRISCELLI le 7/11/1978, à 20 semaines de vie.

Le malade présente alors un retard staturopondéral à - 3 DS et une dermatose du tronc très évocatrice de candidose. Il existe une splénomégalie nette sans hépatomégalie et sans adénopathie.

Le 10/11/1978, l'enfant est placé en "bulle" et subit une décontamination digestive par Colimycine, Vancomycine, Céfalexine ou Tobramycine.

Le 29/11/1978 apparaît une éruption érythémato-squammeuse en médaillon et en plaques sur les membres et le tronc, en respectant le visage. Par ailleurs, la diarrhée chronique persiste.

BILAN IMMUNITAIRE

. Le cliché thoracique ne montre pas d'ombre thymique.

. Immunité humorale

. Le taux d'IgM varie de 120 mg/l le 10/11/1978 à 260 mg/l de 18/12/1978.

. Il n'y a pas d'allohémagglutinine.

. Les anticorps anti-Candida ne sont pas détectés, malgré une candidose cutanée chronique.

. Le pourcentage de rosettes EAC est élevé: 14 % à 42 % (témoin: 9 % à 14 %).

. Il existe 20 à 30 % de lymphocytes avec μ et δ de surface (toutes les cellules δ + sont μ +).

. Il n'y a pas d'anticorps anti-tissus (noyaux, mitochondries, foie, rein et réticuline).

. Immunité cellulaire

. Le pourcentage de lymphocytes formant des rosettes E est entre 10% et 17% (témoin: 44 à 76%).

. Le pourcentage de lymphocytes mis en évidence par un sérum anti-T cytotoxique est de 34 à 36% (témoin: 65 et 75%).

. La capacité de prolifération en culture avec des mitogènes: PHA, PWM, ConA est presque nulle (index inférieur à 6).

. La prolifération en MLC est très faible.

. L'index de cytotoxicité en CML est à peu près nul (témoin: 66%).

. Le pourcentage de cellules "nulles" est de 32%.

. Le taux d'ADA et d'IP est normal.

L'injection de facteurs thymiques synthétiques à la dose de 10 pg/j pendant 5 jours, du 12 au 17/12/1978, augmente le pourcentage de lymphocytes du malade formant des rosettes E :

J₀ : 24%; 1 heure après : 28%; J₁ : 68% ; J₂ : 64% ; J₆ : 46,5% ; J₉ : 42%.

Les lésions cutanées semblent s'être aggravées juste après les premières injections de thymosine, peut-être par l'activation des lymphocytes T maternels si on admet, comme on le verra, la transfusion materno-fœtale (Figure 13.).

La troisième biopsie cutanée, pratiquée le 19/12/1978, montre "une hyperkératose orthokératosique, avec hypergranulose, nécrose intraépidermique ponctuelle, des cellules épidermiques entourées par des cellules mononucléées lymphocytaires notamment. Il existe également un infiltrat à cellules lymphocytaires intradermiques et une hypertrichose nette, le tout évoquant une réaction de GvH subaiguë et chronique" (Dr. ROTH, Laboratoire du Pr NEZELOF).

La biopsie intestinale confirme la GvH en montrant une infiltration lymphocytaire très importante.

La transfusion materno-fœtale est prouvée par l'existence dans le sang périphérique de deux contingents lymphocytaires : 70% XY et 30% XX .

L'étude par la Quinacrine montre :

- . 68% de cellules XY parmi les cellules avec Ig de membrane
- . 33% de cellules XY parmi les cellules sans Ig de membrane
- . 26% de cellules XY parmi les cellules formant des rosettes E
- . 74% de cellules XY parmi les cellules ne formant pas de rosettes E, mais avec Ig de membrane
- . 26% de cellules XY parmi les cellules ne formant pas de rosettes E et sans Ig de membrane
- . 76% de cellules XY parmi les monocytes.

La majorité des cellules T et des cellules "nulles" sont XX, donc proviennent de la mère (74%).

La majorité des cellules B et des monocytes sont XY, donc proviennent du fœtus (68 et 76%, respectivement).

Les groupes HLA sont les suivants :

. Michael	$\frac{2}{1} \quad \frac{21}{8}$	DR — DR 3
. Mère	$\frac{2}{11} \quad \frac{21}{35}$	DR — DR —

Le groupe HLA des cellules T formant des rosettes E est de type maternel.

EVOLUTION CLINIQUE

Après une aggravation transitoire de l'éruption qui s'étend au dos et devient desquamative, fin décembre, la desquama-

tion disparaît et il ne persiste que des placards érythémateux sur les membres.

La diarrhée persiste mais paraît s'atténuer bien que l'E.coli ait disparu après changement de "bulle".

Comme thérapeutique, l'enfant reçoit des gammaglobulines par voie intramusculaire toutes les semaines, depuis le 15/1/1979, remplacées par des veinoglobulines placentaires depuis le 31/1/1979.

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

PREMIERE OBSERVATION

Cette observation lyonnaise montre l'évolution habituelle d'une greffe de moëlle osseuse à partir d'un germain HLA A B et D génotypiquement identique dans un DICS avec déficit en ADA.

Le DICS n'a pas été décelé par le premier bilan systématique du fait de l'absence de lymphopénie et du taux élevé d'IgM pendant plusieurs semaines, ce qui est trompeur mais maintenant bien connu. Une transfusion de sang complet irradié n'a entraîné qu'une éosinophilie majeure (37%) sans signe clinique ni biologique de GvH.

La GvH est apparue une dizaine de jours après la transplantation de moëlle osseuse et est restée de Grade I marquée cliniquement par une éruption fugace, un fébricule et une hépatosplénomégalie transitoire. Sur le plan biologique, l'éosinophilie a persité pendant un peu plus d'un mois. Les transaminases n'ont pas augmenté significativement, les 5'-nucléotidases se sont légèrement élevées.

Devant la reconstitution immunitaire incomplète 3 mois après la greffe, une deuxième transplantation médullaire

à partir du même donneur a été pratiquée. La reconstitution immunitaire s'est réalisée progressivement mais n'a été complète qu' après plus d'un an avec un chimérisme décelable au niveau du sang périphérique. Le taux d'ADA lymphocytaire est de l'ordre de 10 % de la normale.

Une petite plaque juguale blanche nacréée survenue 9 mois après la greffe a fait discuter une petite GvH chronique.

Il est probable qu'actuellement la deuxième greffe n'aurait pas été pratiquée, puisqu'on sait bien maintenant que la reconstitution immunitaire peut être lente et cyclique pendant plusieurs mois.

Cette observation est bien représentative des greffes médullaires à partir d'un germain génotypiquement identique. La GvH, si elle survient, est peu importante et régresse sans traitement.

Deux autres greffes de moëlle osseuse pratiquées dans ces conditions à Lyon et à Paris ont permis une reconstitution immunitaire complète (Tableaux 2 et 3).

DEUXIEME OBSERVATION

Cette observation rapporte une GvH dans un DICS après greffe de foie et de thymus fœtaux particulièrement précoce et grave, ce qui est tout à fait inhabituel dans ce type de greffe (25).

L'enfant présente un DICS lié au sexe maintenu axénique 3 jours après la naissance d'un fait des antécédents familiaux. A noter que la capacité MLR des lymphocytes du malade est conservée ce qui est rare mais classique. En l'absence de sujets HLA A B et D compatibles, $0,9 \times 10^9$ cellules hépatiques et 25×10^6 cellules thymiques par kg de poids sont injectées à partir d'un fœtus de 14 semaines.

Une GvH modérée puis sévère et mortelle survient dès le 6ième jour après la greffe, marquée par une éruption éry-

thémateuse diffuse et desquamative puis bulleuse. La biopsie montre une infiltration mononucléée, des cellules basophiles, une hyperplasie de la basale et des anomalies de kératinisation. Une diarrhée va rapidement entraîner une déshydratation et nécessiter une alimentation parentérale. Une pneumopathie complète le tableau, hâtant l'issue fatale. Sur le plan biologique, il existe une éosinophilie nette et une neutropénie apparaît secondairement. La corticothérapie améliore transitoirement ce tableau, mais la GvH continue à évoluer malgré l'emploi de SAL.

Comme on le verra, les greffes de tissus fœtaux n'entraînent que rarement une GvH, et celle-ci est alors minime ou modérée. Le problème de loin le plus fréquent est l'absence de prise de la greffe ou une reconstitution immunitaire partielle et transitoire.

La rapidité de survenue de la GvH dans cette observation est en faveur de la présence de cellules immunocompétentes matures dans les tissus greffés. Deux hypothèses peuvent être avancées:

- . le fœtus était plus âgé que prévu: les thymocytes peuvent alors avoir acquis leur capacité de GvH.

- . le fœtus avait bien 14 semaines. La capacité de GvH des cellules hépatiques est acquises aux environs de la quatorzième semaine et leur maturation a pu se poursuivre après la greffe, puisqu'elles sont restées sous l'induction de l'épithélium thymique.

Le nombre de cellules hépatiques injectées est celui qui a été conseillé d'après les expériences faites chez l'animal, mais une GvH a déjà été observée pour un nombre moindre de cellules (30, 182).

Il paraît prudent en tout cas d'utiliser des foies de fœtus de 7 à 12 semaines de vie.

TROISIEME OBSERVATION

Cette observation rapporte une GvH dans un DICS secondaire à une transfusion de sang irradié.

L'enfant présente un DICS lié au sexe maintenu axénique dès la naissance du fait des antécédents familiaux.

Une transfusion de sang paternel irradié à 5 000 rads est réalisée. L'irradiation a été vérifiée par l'absence de prolifération des lymphocytes transfusés en présence de PHA.

La GvH est d'abord minime: petite éruption maculaire intermittente, diarrhée, clochers fébriles et éosinophilie.

Une deuxième transfusion de sang paternel irradié à 5 000 rads est réalisée. Elle aggrave la GvH: l'éruption maculaire s'étend et s'accompagne de desquamation. La diarrhée se chronicise. L'éosinophilie augmente.

Cependant, le DICS est partiellement reconstitué à partir des cellules paternelles, dont un clône ayant subi un remaniement radioinduit sévère au cours de l'irradiation, est retrouvé au caryotype.

Malheureusement, avant d'avoir ces résultats encourageants, une greffe de moëlle osseuse à partir de la grand-mère de l'enfant, phénotypiquement HLA compatible mais dont les lymphocytes répondent en MLR, est pratiquée pour lutter contre la GvH.

Celle-ci continue cependant à s'aggraver: diarrhée chronique malgré l'alimentation parentérale, hépatomégalie, fièvre, une aplasie médullaire s'installe progressivement. Une transfusion de sang non irradié puis une greffe de moëlle osseuse de la grand-mère ne peuvent éviter l'issue fatale.

Cette observation est instructive par elle-même et inspire peu de commentaires: la GvH était bien secondaire à la transfusion de sang pourtant fortement irradié (5 000 rads) en principe dépourvu de lymphocytes matures fonctionnels. Un clône de

cellules dont les chromosomes étaient fortement remaniés par l'irradiation a quand même pu proliférer et entraîner cette GvH.

Les transfusions même de sang irradié doivent être limitées aux cas où elles ne sont pas évitables; il faut également déleukocyter le sang avant de l'irradier.

QUATRIEME OBSERVATION

Cette observation rapporte une GvH dans un DICS secondaire à une greffe de moëlle osseuse intrafamiliale phénotypiquement mais non génotypiquement identique.

L'enfant présente un DICS avec déficit en ADA. Il est placé en enceinte stérile et décontaminé seulement à 1 mois, malheureusement déjà infecté.

Des tentatives de traitement du déficit en ADA par injection d'une préparation de l'enzyme et par transfusion de globules rouges irradiés ayant été inefficace, une greffe médullaire intrafamiliale HLA A et B phénotypiquement compatible mais MLC positive est pratiquée : 60×10^6 cellules par kg de poids sont injectées.

La GvH apparaît dès le 9ième jour, d'abord modérée manifestée par une éruption localisée, un fébricule, une hépatosplénomégalie, une éosinophilie et une aggravation de la pneumopathie, elle s'aggrave rapidement malgré les corticoides: accentuation de la détresse respiratoire, éruption très intense et desquamante avec des signes histologiques de GvH. Des troubles digestifs et une aplasie médullaire complètent le tableau.

Les premiers signes de reconstitution immunitaire apparaissent au moment du décès.

Cette observation fait bien ressortir l'importance prépondérante de la MLC dans le choix des donneurs: même des sujets HLA phénotypiquement identiques en A et B non germains ne sont HLA D identiques que dans 10% des cas. L'identité HLA D

est plus importante que l'identité HLA A et B et d'ailleurs la MLR, comme on l'a vu, est un équivalent in vitro de la GvH. L'identité HLA DR devrait aussi permettre d'éviter une GvH sévère.

CINQUIEME OBSERVATION

Cette observation rapporte une GvH subaiguë après transfusion materno-fœtale.

Cet enfant présente une diarrhée chronique, une éruption intermittente et une splénomégalie qui se sont installées progressivement depuis l'âge de 1 mois.

Le bilan immunitaire montre un déficit sévère mais non total de l'immunité cellulaire et humorale.

L'injection de facteurs thymiques synthétiques augmente transitoirement le pourcentage de lymphocytes du malade formant des rosettes E mais aggrave les lésions cutanées. La biopsie cutanée est très évocatrice de GvH subaiguë et chronique.

La transfusion materno-fœtale est prouvée par l'existence dans le sang périphérique de deux contingents lymphocytaires XY et XX et du groupe HLA de l'enfant et de sa mère.

Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer cette évolution :

. le déficit immunitaire combiné sévère est très probable mais non certain, sachant qu'une GvH chronique peut entraîner un déficit profond de l'immunité cellulaire et humorale.

. un passage très précoce de lymphocytes maternels chez le fœtus a pu déterminé une tolérance définitive du greffon par l'hôte.

. le fait que la mère soit HLA DR — — et le fœtus HLA DR 3 —, c'est-à-dire que le fœtus ait l'haplotype maternel et soit incapable avec l'autre de reconnaître le déterminant DR identique ou très proche du sien pourrait aussi expliquer la tolérance.

. le plus probable est que le nombre de lymphocytes matures passés de la mère à l'enfant est faible et qu'ils se multiplient lentement. Il serait logique d'essayer pendant quelques semaines les corticoïdes qui paraissent actifs sur ces GvH chroniques et en l'absence d'une improbable dérégulation de l'immunité, envisager une greffe médullaire histocompatible ou de tissus fœtaux.

TABEAU 2.

GREFFES DE MOELLE OSSEUSE ET DE FOIE FOETAL DANS LES DEFICITS IMMUNITAIRES

COMBINES SEVERES A PARIS

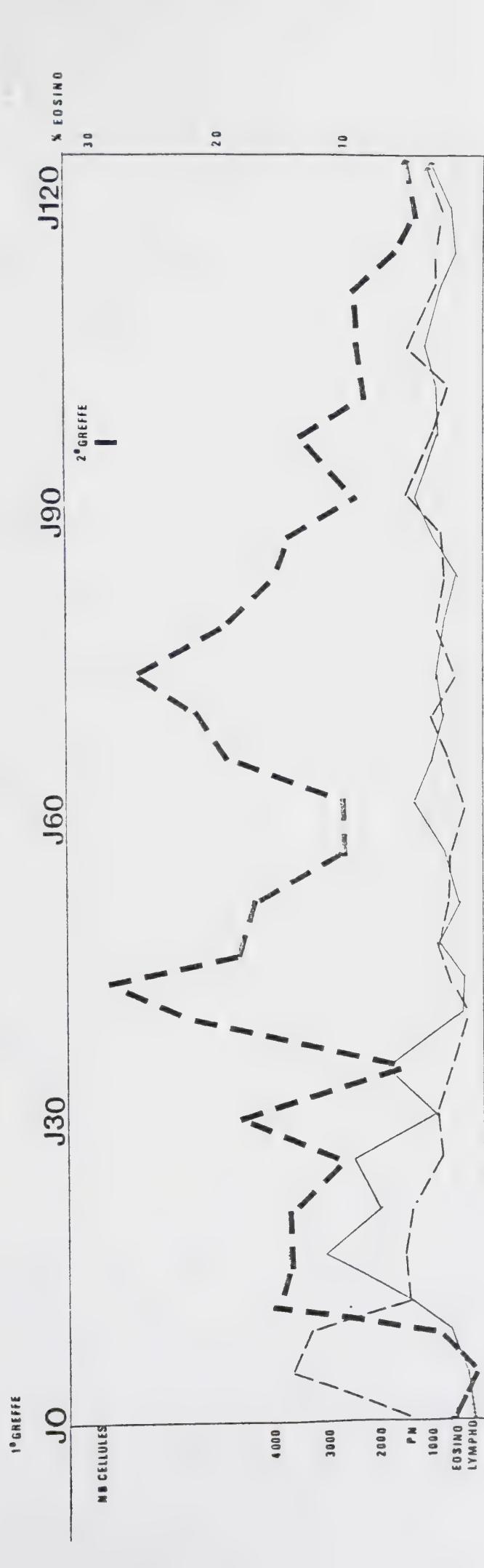
Malades	Traitement	Donneur	Compatibilité HLA A,B,D	Nombre cellules/kg	GvH	Re constitution	Survie
1	GMO	père	—	92×10^8	?	—	9 jours
2	GMO	sœur	+	$3,5 \times 10^8$	?	—	3 jours
3	GMO	grand-mère	—	$6,5 \times 10^8$	+	+ —	2 mois
4	GMO	sœur	+	10×10^8	+ —	+	2 mois
5	GMO	frère	+	$4,9 \times 10^8$	+ —	+	6 1/2 ans
6	GMO	frère	+	$2,7 \times 10^8$	+ —	+	3 1/2 ans
7	GMO	sœur	+	4×10^8	+ —	+	3 ans
8	GMO	tante	—	3×10^8	+	+ —	4 mois
9	GMO	sœur	+	?	—	+	quelques mois
10	GFTF			90×10^6	—	—	27 jours
11	GFTF			900×10^6	+	+ —	2 1/2 mois
12	GFTF			?	+ —	+ —	1 1/2 mois
13	GFTF			?	—	—	quelques mois
GMO : greffe(s) de moëlle osseuse ; GFTF : greffe(s) de foie + thymus fœtaux							

TABLEAU 3.

GREFFES DE MOELLE OSSEUSE ET DE FOIE FOËTAL DANS LES DEFICITS IMMUNITAIRES
COMBINES SEVERES A LYON ET SAINT - ETIENNE

Malades	Traitement	Donneur	Compatibilité HLA A,B,D	Nombre cellules/kg	GvH	Reconstitution	Survie
1	GMO	sœur	+	$1,5 \times 10^8$	+	parfaite	4 ans
2	GMO	sœur	+	$1,5 \times 10^8$	—	parfaite	3 1/2 ans
3	GMO	sœur	+	$1,5 \times 10^8$	—	parfaite	3 1/2 ans
4	GMO	frère	+	$1,5 \times 10^8$	—	débutante	décédé à 1 mois BCGite
5	GFTF			60×10^6	—	totale	2 ans
6	GFTF			?	—	—	1 mois décédé infection
7	GFTF			$\approx 20 \times 10^6$	—	débutante?	99 mois
8	GFTF			$\approx 30 \times 10^6$	—	débutante?	99 mois
GMO : greffe(s) de moëlle osseuse ; GFTF : greffe(s) de foie + thymus fœtaux							

SIGNES BIOLOGIQUES DE GVH (observation n°1)



combs — —

sgot	49	31	21	27	29	30	34
sgpt	11	7	4	5	7	4	14

5'nucleotidase 31	23	23	8	8	16
(n': 3-14)					

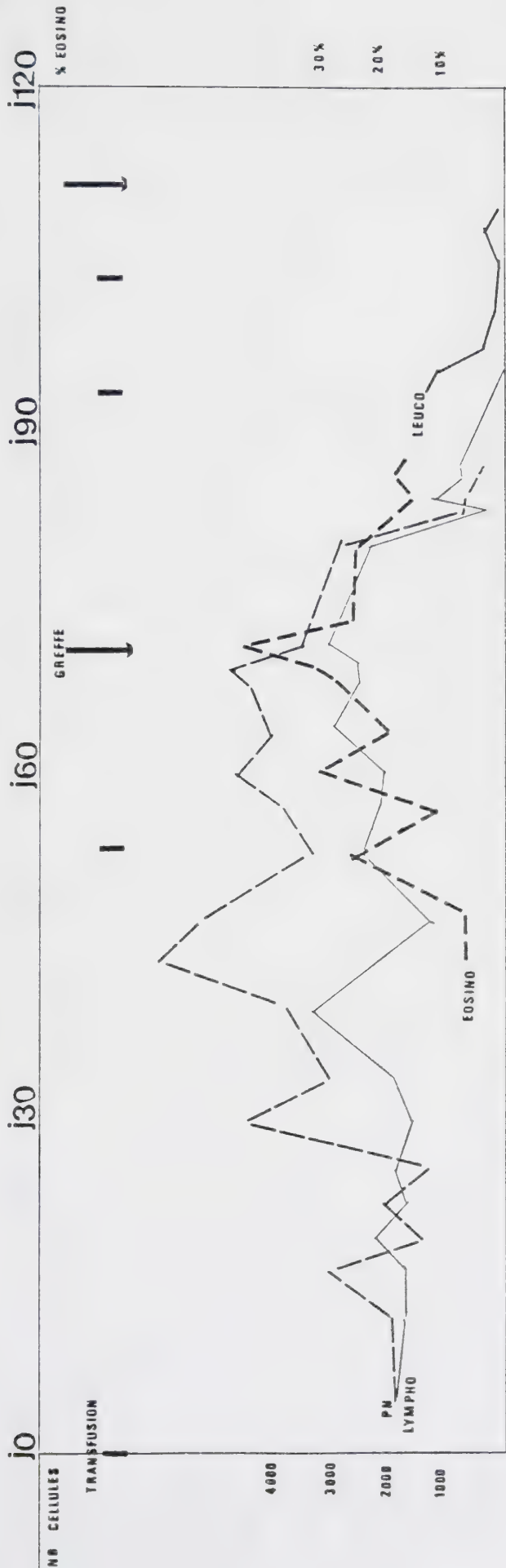
SIGNES BIOLOGIQUES DE GVH (observation n°2)



coombs	—	—	—	—	—
sgot	42	25	43	68	28
sgpt	29	30	31	64	28
corticoides					
sal					
transfusions (g.r. irradiés)					

FIGURE 10.

SIGNES BIOLOGIQUES DE GVH (observation n°3)



coombs

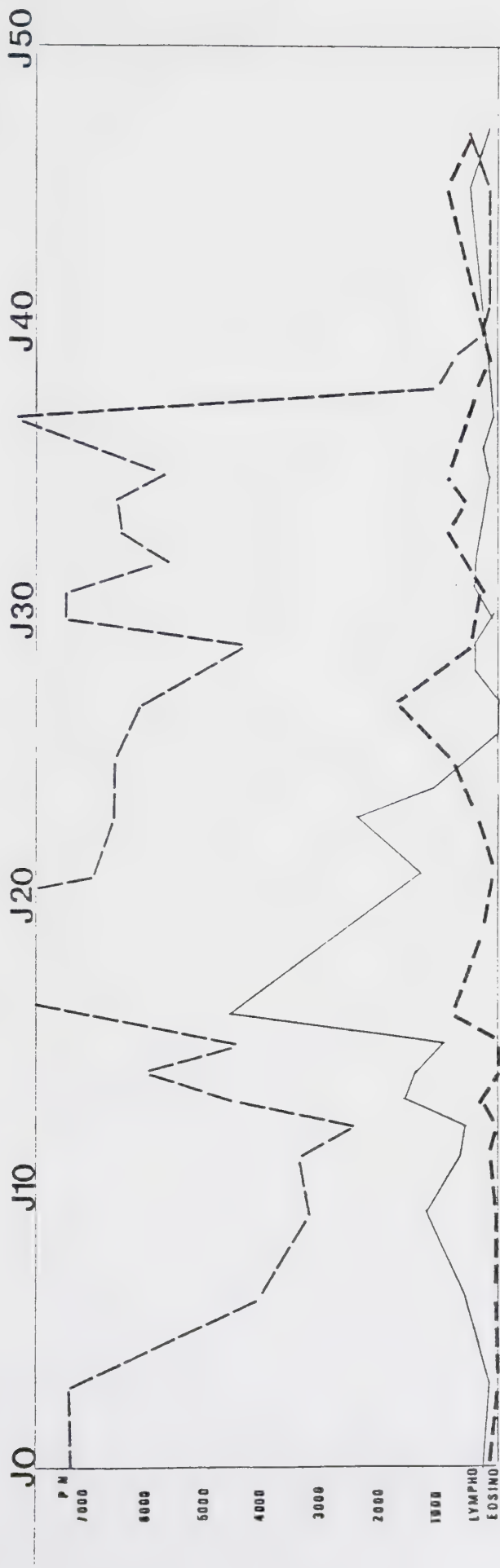
sgot
sgpt

bilirubine
conjuguee
totale

endoxan

FIGURE 11.

SIGNES BIOLOGIQUES DE GVH (observation n°4)



coombs

sgot
sgpt

bilirubine CONJUGUEE
TOTALE

transfusions
(gr irradiés)

— — —

31
33

36
57

32
26

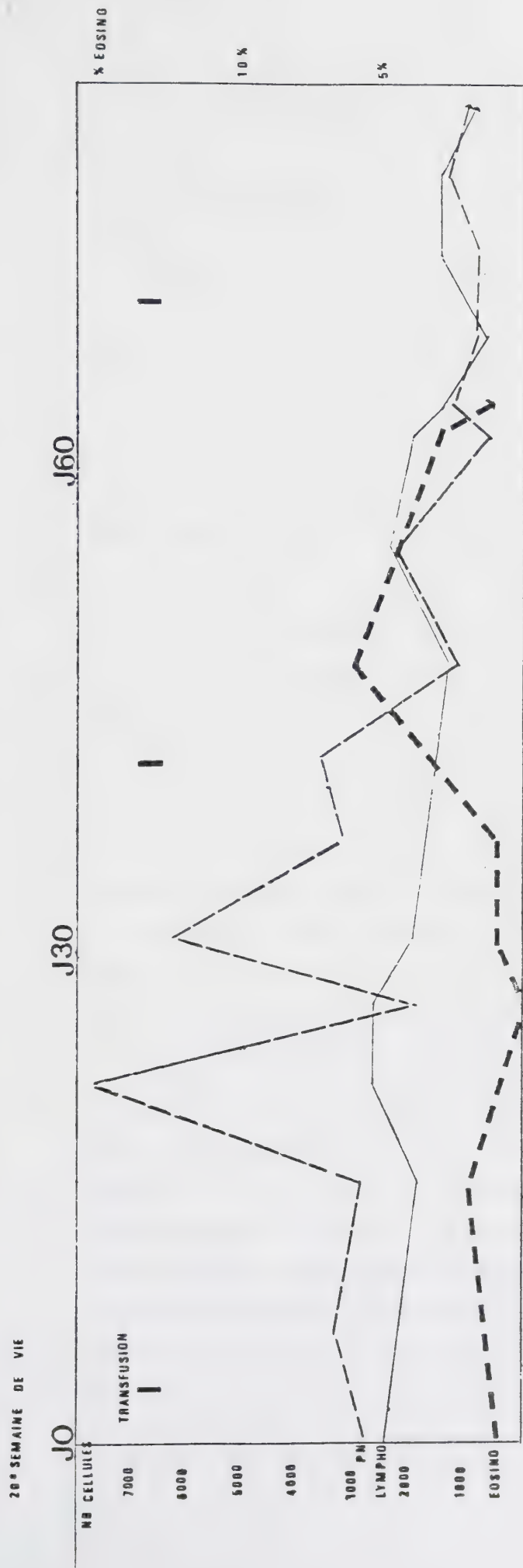
30
20

19
15

25
30

FIGURE 12.

SIGNES BIOLOGIQUES DE GVH (OBSERVATION N°5)

coombssgot sgpt

bilirubine

gamma globulines

FIGURE 13.

X. LA TRANSPLANTATION DE MOELLE OSSEUSE CHEZ L'HOMME

1. INDICATIONS DES TRANSPLANTATIONS DE MOELLE OSSEUSE

Comme on l'a vu, nous nous limiterons aux transplantations de moëlle osseuse dans les déficits immunitaires congénitaux. La meilleure indication en est sans aucun doute le Déficit Immunitaire Combiné Sévère ou DICS qui peut être corrigé complètement et définitivement. Elles ont occasionnellement été tentées dans d'autres types de déficits de l'immunité cellulaire avec un moindre succès.

1.1. LE DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE

Il s'agit d'un groupe assez hétérogène d'affections voisines caractérisées par un déficit immunitaire sévère portant sur les lignées T et B par suite d'une anomalie de différenciation des cellules-souche lymphoïdes ou des pré-T (Tableau IV).

On en a décrit plusieurs centaines de cas. La transmission est habituellement génétique autosomique récessive ou liée au sexe devant faire rechercher des antécédents familiaux. Le début clinique est toujours très précoce, dès les premières semaines ou les premiers mois de la vie. Il se révèle habituellement par des infections répétées, sévères et rebelles à la thérapeutique, une diarrhée chronique et l'installation progressive d'une hypotrophie staturopondérale. Tous les germes bactériens peuvent être rencontrés surtout ceux à parasitisme intracellulaire facultatif. Heureusement plus rarement, l'affection est suspectée devant une complication sévère de vaccination à germe vivant (BCGite généralisée, vaccine généralisée, poliomyélite...) ou une réaction de GvH secondaire à une transfusion de sang complet, mesure à proscrire à la moindre suspicion de déficit immunitaire. Certaines formes de DICS ont des anomalies osseuses caractéristiques.

Une lymphopénie généralement nette apparaît quelquefois au bout de plusieurs semaines. Les réactions d'hypersensibilité retardée à des déterminants de germes ubiquitaires (streptokinase, streptodornase, candidine...), aux mitogènes (PHA) ou au DNCB-DNFB sont négatives.

Le nombre des lymphocytes T (et parfois B) est très abaissé dans le sang périphérique pas toujours dès la naissance.

On individualise par ailleurs une forme de DICS avec un nombre de cellules B subnormal. Les tests in vitro d'exploration de l'immunité cellulaire, en particulier les cultures en présence de PHA ou de concanavaline A (ConA) montrent une absence de réponse proliférative des lymphocytes dès la naissance. Dans certains cas, la capacité de répondre à des cellules allogéniques en culture mixte est conservée.

Le taux des immunoglobulines est habituellement abaissé, sachant que les IgG maternelles persistent les trois premiers mois. Seul le taux d'IgM a de la valeur à cet âge, mais il peut être presque normal pendant quelque temps. Surtout la production d'anticorps est très faible (allohémagglutinines, anticorps après vaccins tués...). Les ganglions et la rate sont pauvres en lymphocytes aussi bien dans les zones thymodépendantes que thymoindépendantes. La moëlle osseuse est très pauvre en cellules lymphoïdes et dépourvue de plasmocytes. Le taux d'hormone thymique circulante est très souvent abaissé. Un déficit en adénosine déaminase (ADA) en particulier dans les globules rouges et les lymphocytes caractérise un type de DICS (80). Les hétérozygotes qui ont un taux enzymatique intermédiaire ont une fonction immunitaire normale. Ces déficits enzymatiques peuvent être décelés in utero. Dans quelques cas il existe un inhibiteur de l'ADA.

Sur le plan pathogénique il existe de profondes anomalies des cellules-souche ou des précurseurs des lymphocytes T soit en très petit nombre soit plus probablement incapables de subir

leur différenciation normale en présence de facteurs thymiques (Tableau IV).

Le thymus de ces malades est hypoplasique en partie du fait de l'absence de colonisation normale par les cellules précurseurs et dans certains cas du fait d'une structure dysplasique. Le thymus apparaît minuscule, pesant moins de 1 à 2 g, souvent en position haute ectopique, réduit à sa trame réticulaire, pauvre en thymocytes sans différenciation entre zone corticale et médullaire et sans corpuscules de HASSAL.

L'évolution spontanée se fait vers la mort en quelques mois.

Le traitement consiste à reconstituer le système immunitaire au moyen de la greffe de cellules précurseurs sous la forme de cellules médullaires compatibles ou de foie fœtal. Il n'est pas nécessaire de conditionner le receveur, puisqu'il est spontanément très immunodéprimé. De 1968 à 1976, 69 cas de DICS greffés avec de la moëlle osseuse ou du foie fœtal ont été rapportés par 18 équipes de transplantation.

1.2. AUTRES INDICATIONS DE TRANSPLANTATION DE MOELLE OSSEUSE

Des transplantations de moëlle osseuse ont été réalisées de façon ponctuelle dans d'autres déficits immunitaires avec moins de succès. Le déficit souvent moins intense de l'immunité surtout cellulaire oblige à conditionner préalablement le receveur avec de fortes doses de cyclophosphamide puis à administrer un nombre beaucoup plus élevé de cellules médullaires, ce qui augmente le risque de GvH sévère.

Des succès isolés ont été rapportés dans le syndrome de WISKOTT-ALDRICH (10,91,171 -), l'ataxie télangiectasie (27) et la candidose chronique cutanéomuqueuse (29).

2. CHOIX D'UN DONNEUR

La transplantation de moëlle osseuse à partir d'un donneur génotypiquement HLA identique, c'est-à-dire germain HLA A,B,C et D identique est le traitement de choix définitif. Dans plus de 45 cas de DICS, une telle transplantation a conduit à une reconstitution lymphoïde complète et durable. La reconstitution des fonctions T et B est constante et la GvHD, si elle se produit, est de faible intensité, régressive sans traitement immunosuppresseur.

En cas d'absence de germain génotypiquement identique, il peut être fait appel à un donneur apparenté identique génotypiquement ou phénotypiquement ou qui est HLA D identique, mais différent au niveau des déterminants HLA A et/ou B. L'absence de stimulation en MLC apparaît plus importante que l'identité HLA A et B. Huit cas seulement ont été rapportés jusqu'en mars 1978. Il en ressort que la GvH est généralement plus sévère et s'associe fréquemment à une inhibition médullaire. Bien que la prise de la greffe ait été constamment obtenue, elle a été fréquemment incomplète, résultant en une reconstitution seulement partielle.

Une transplantation de moëlle osseuse maternelle présenterait moins de risque de GvH lorsque des injections de sérum lui sont associées peut-être grâce à la présence d'anticorps bloquants (28).

Les transplantations réussies de moëlle osseuse de donneurs non apparentés, histocompatibles sont encore exceptionnelles.

Les individus non apparentés portant le même déterminant HLA D, défini par le typage à partir de cellules HLA D homozygotes, peuvent répondre en MLC. Plus de 30% des combinaisons non apparentées HLA D phénotypiquement identiques donnent des réponses intermédiaires ou fortes en MLC (100).

Par ailleurs, comme on l'a vu, le locus ^SDR, très lié au locus LD au niveau de la région HLA D, produirait au moins une

partie des déterminants stimulants en MLR: l'identité DR doit être recherchée systématiquement.

De même, bien que les plus fortes réponses en CML soient obtenues dans les incompatibilités HLA A et B, une cytotoxicité mesurable peut survenir aussi dans les combinaisons de sujets non apparentés HLA Identiques. La CML peut être un bon test pour sélectionner les donneurs non apparentés. D'ailleurs la GvH surtout chronique est beaucoup plus sévère que pour des donneurs apparentés (89). Ceci peut s'expliquer par une incompatibilité au niveau de la région HLA D, par exemple concernant le gène DR, ou par une incompatibilité au niveau d'un système d'histocompatibilité secondaire (73). En particulier, la différence de sexe entre donneur et receveur peut favoriser la GvH. Quand le donneur est de sexe féminin et le receveur de sexe masculin, les GvH fatales sont significativement plus fréquentes (178). Il faudrait trouver des donneurs non apparentés, HLA A,B et D identiques, MLC et CML négatifs (255).

Il ne semble pas que le système Five ait de l'importance en transplantation de moëlle osseuse (254,255).

Le groupe ABO a peu d'importance mais au cours de la GvH un donneur O peut produire des hémagglutinines anti-A. De même l'incompatibilité Rhésus peut entraîner la fabrication d'anticorps par les lymphocytes greffés responsables d'une anémie hémolytique contrôlable par les corticoïdes. On peut discuter un conditionnement par cyclophosphamide avant la greffe.

3. TRANSPLANTATION DE MOELLE OSSEUSE

HISTOINCOMPATIBLE APPAUVRIE EN LYMPHOCYTES

INDUCTEURS DE GvH

Comme on l'a vu, plusieurs méthodes ont été utilisées chez l'animal pour éliminer les lymphocytes alloréactifs d'une greffe de moëlle osseuse histoincompatible: techniques de fractionnement(51).

destruction sélective ("suicide") des lymphocytes réagissant contre l'hôte par traitement avec un analogue structural des purines rendu toxique par de la thymidine tritiée à haute activité spécifique (179) ou des virus sélectifs pour les lymphocytes T proliférants (188). La moëlle osseuse peut enfin être traitée par des antisérums spécifiques des cellules T (159,185,260).

Chez l'homme, le fractionnement n'a pas permis de prise de greffe durable ou si la reconstitution a lieu une GvH léthale se produit après transplantation de moëlle osseuse HLA D incompatible (28,51).

Parmi les 4 transplantations valables de moëlle osseuse dans lesquelles des techniques de "suicide" ont été utilisées, soit la greffe a échoué soit une GvH léthale s'est développée (260).

La préparation de globulines antithymocytes humains dépourvues de toxicité hématopoïétique mais ayant conservé leur activité spécifique contre les lymphocytes T est réalisée et devrait permettre une utilisation efficace chez l'homme (184,237).

La transplantation de précurseurs hématopoïétiques cultivés représente peut-être une solution d'avenir (50,166,250).

4. TRANSPLANTATION DE TISSU FOËTAL

PAUVRE EN CAPACITE GvH

Quand il n'existe pas de donneur histocompatible génotypiquement, la transplantation de moëlle osseuse peut apparaître trop hasardeuse et on essaye souvent de réaliser une transplantation de tissu foetal pauvre en capacité GvH.

4.1. TRANSPLANTATION DE FOIE FOËTAL

Les cellules de foie foetal incompatibles peuvent être utilisées pour reconstituer la fonction hématopoïétique mais elles sont dépourvues de cellules T différenciées capables d'induire une

GvH léthale. La prise de la greffe et surtout la reconstitution des capacités immunologiques ne sont pas constantes.

Les premières fonctions immunologiques des cellules de foie fœtal apparaissent chez l'homme à 7 semaines de vie in utero. La capacité de GvH serait acquise aux environs de la quatorzième semaine. La transplantation de foie fœtal prélevé entre 7 et 12 semaines de gestation permettrait de recueillir une population de précurseurs lymphoïdes avec un potentiel GvH minime et capables d'induire une tolérance durant leur différenciation ultérieure (269).

Le nombre de cellules à injecter serait de l'ordre de 10^8 à 10^9 par kg de poids d'après les études réalisées chez l'animal (138), ce qui est comparable au nombre de cellules de moëlle osseuse nécessaires pour reconstituer un DICS, mais des transplantations de 10^6 à 5×10^6 cellules de foie fœtal, de 6 à 7 semaines, par Kg de poids, ont été suffisantes (30,192). Une GvH a été observée chez un enfant qui avait reçu du foie fœtal de 5 semaines mais elle a été minime (182). L'administration des cellules par voie intrapéritonéale paraît efficace.

4.2. TRANSPLANTATION DE THYMUS FOËTAL

Il semble qu'une transplantation associée de thymus fœtal soit utile sinon nécessaire à la reconstitution immunologique. Sur les 5 patients qui ont reçu à la fois du foie fœtal et du thymus fœtal, 4 ont présenté une reconstitution durable de l'immunité cellulaire. Au contraire, seulement 3 des 9 malades qui ont reçu du foie fœtal seul ont acquis une immunité cellulaire complète.

Le thymus fœtal de 10 à 14 semaines de gestation a peu d'effet par lui-même sur la différenciation des précurseurs lymphoïdes endogènes d'un DICS. Les 20 transplantations ainsi réalisées ont été des échecs. Au contraire, il peut favoriser la reconstitution immunologique à partir de cellules de foie fœtal sans GvH léthale.

La transplantation de thymus différencié de plus de 16 semaines de gestation, après un traitement pour éliminer les thymocytes alloréactifs peut avoir un effet d'induction sur des précurseurs lymphoïdes greffés ou endogènes .

Les transplantations thymiques représentent le traitement de choix du syndrome de DIGEORGE et ont également été tentées dans d'autres déficits de l'immunité cellulaire, mais il s'est souvent produit une GvH. Celle-ci serait due aux lymphocytes déjà présents dans le thymus transplanté. Il faut utiliser des thymus embryonnaires de moins de 12 semaines de gestation constitués entièrement ou presque de cellules épithéliales de stroma (91).

5. AUTRES TRAITEMENTS

5.1. LE FACTEUR DE TRANSFERT

Il peut stimuler temporairement l'immunité cellulaire chez certains des sujets dont le déficit n'est que partiel: syndrome de WISKOTT-ALDRICH, ataxie téléangiectasie, candidose cutanéomuqueuse chronique mais est tout à fait inefficace dans le DICS.

5.2. LES FACTEURS THYMIQUES

Les extraits thymiques d'A.L.GOLDSTEIN qui contiennent au moins 12 polypeptides distincts ont été administrés à des malades présentant des déficits variables de l'immunité cellulaire (262).

Des patients avec syndrome de WISKOTT-ALDRICH, hypoplasie thymique et candidose cutanéomuqueuse chronique ont tous présenté moins d'infections cutanées bactériennes ou fongiques. Par contre, l'augmentation du nombre ou de la fonction des cellules T n'est pas constante.

Les 6 patients avec DICS n'ont pas répondu aux extraits thymiques probablement par défaut de cellules-souche ou de

cellules précurseurs pré-T. Un tel traitement pourrait être associé au foie fœtal.

5.3. L'EPITHELIUM THYMIQUE CULTIVE

L'épithélium thymique cultivé pendant 21 jours puis irradié et injecté garde sa capacité d'attirer et de faire différencier les cellules-souche. Il reprend une morphologie normale caractérisée par une différenciation corticomédullaire et le développement de corpuscules de HASSALL.

Sur les 15 transplantations réalisées chez des malades atteints de DICS avec ADA, 7 ont récupéré une fonction T et B, mais l'évolution est trop courte pour porter un jugement valable.

S'agit-il de formes particulières avec des anomalies thymiques prédominantes et un petit contingent de précurseurs des cellules T ? A priori, il serait logique d'associer là encore une transplantation de foie fœtal.

6. CONDITIONS D'ASEPSIE DE L'ACCOUCHEMENT ET MAINTIEN DES ENFANTS AXENES

Lorsque les antécédents familiaux d'un enfant font craindre un déficit immunitaire congénital héréditaire, il faut essayer de le maintenir axène jusqu'à l'éventuelle élimination du diagnostic compte tenu du risque vital d'une infection grave et du plus grand risque d'échec d'une transplantation, en particulier par une GvH de gravité accrue. Si le diagnostic du déficit immunitaire est fait plus tardivement, une décontamination totale peut être entreprise (83). Une décontamination partielle peut être suffisante.

L'accouchement peut se faire par césarienne dans des isolateurs spéciaux adaptés aux conditions chirurgicales. De plus en plus l'accouchement se fait par les voies naturelles après

stérilisation. L'enfant est placé immédiatement dans un isolateur stérile. L'absence de germes doit être contrôlée dans les selles tous les jours et au niveau des autres portes d'entrée deux fois par semaine pour mettre en évidence l'introduction fortuite de germes dans l'isolateur et l'implantation bactérienne dans l'intestin.

L'élimination de toutes les bactéries de l'intestin d'un enfant holoxénique nécessite, à part une isolation efficace, une antibiothérapie active, prolongée et non toxique, et une alimentation stérile.

Quand l'immunité de l'enfant est reconstituée, il reçoit une flore complexe connue avant d'être sorti de l'isolateur.

7. PROTOCOLE DE GREFFE DE MOELLE OSSEUSE

Le prélèvement de moëlle osseuse du donneur s'effectue de façon aseptique en milieu chirurgical, souvent sous anesthésie générale, par de multiples ponctions au niveau de l'une ou éventuellement des deux crêtes iliaques avec aspiration de sang médullaire limitées chacune à 2 ml pour éviter une importante contamination par du sang périphérique.

Les cellules nucléées sont numérotées.

Chaque prélèvement est recueilli directement dans le flacon stérile contenant du milieu nutritif et hépariné qui servira à la transfusion des cellules médullaires.

Un contrôle est effectué sur le pool des prélèvements en milieu et en fin d'intervention pour vérifier si l'on a obtenu le nombre de cellules désiré, pratiquer une médulloculture et contrôler éventuellement le taux de contamination par du sang périphérique.

L'administration des cellules médullaires au receveur doit se faire rapidement, de préférence dans l'heure suivant le prélèvement, soit par voie intrapéritonéale, soit de plus en plus souvent par voie intraveineuse directe avec interposition d'un filtre de perfusion pour éliminer d'éventuelles esquilles osseuses.

Le nombre de cellules nucléées à injecter est de l'ordre de 150×10^6 par kg de poids corporel du receveur.

8. RESULTATS DES TRANSPLANTATIONS

Jusqu'en juin 1976, 17 équipes de transplantation d'Amérique du Nord et d'Europe ont fourni des renseignements détaillés au Registre International des Transplantations de Moëlle Osseuse concernant 69 patients atteints de DICS traités par des transplantations de moëlle osseuse, de cellules hématopoïétiques ou de cellules lymphoïdes fœtales, ou les deux.

Les 69 DICS ont été divisés en groupes en fonction des relations d'histocompatibilité donneur/receveur et du type de tissu utilisé pour leur reconstitution :

- . Groupe I : donneur HLA génétiquement identique pour HLA A, B et D, germains ou autres (inceste de mariage entre cousins germains).

- . Groupe 2 : donneurs HLA phénotypiquement identiques pour HLA A, B et D.

- . Groupe 3 : donneurs HLA D compatibles (sur la base d'une MLC négative) avec incompatibilité pour un antigène ou plus HLA et/ou B.

- . Groupe 4 : donneurs HLA D incompatibles avec ou sans incompatibilité pour un antigène ou plus HLA A et/ou B.

- . Groupe 5 : transplantation de tissu fœtal de foie ou de thymus ou des deux.

8.1. TISSUS TRANSPLANTES ET PRISE DE LA GREFFE

Les 69 enfants atteints de DICS ont eu un total de 102 manœuvres de transplantation. La distribution et la fréquence des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes utilisés est montré dans le Tableau V.

Sur les 69 patients, la transplantation de moëlle osseuse a pris chez 48. Les échecs se sont produits dans le Groupe 4 (moëlle HLA D incompatible) et 5 (tissu fœtal). Il semble bien que ces échecs soient indépendants du nombre de cellules injectées.

8.2. SURVIE DES RECEVEURS ET CAUSES DE LA MORT

29% (20/69) des enfants atteints de DICS sont en vie avec une greffe fonctionnelle 6 à 92 mois après la transplantation; 68% (47/69) sont morts (Tableau VII).

La survie à 6 mois est de

- . 63% (10/16) dans le Groupe I
- . 38% (5/13) dans le Groupe 2 et 3
- . 5% (1/19) dans le Groupe 4
- . 43% (9/21) dans le Groupe 5

Ces résultats indiquent que la chance de survie est faible quand donneur et receveur sont incompatibles en HLA D.

Chez les 47 malades morts après transplantation, l'infection représente la cause de mort la plus fréquente, jouant un rôle majeur dans 85% des cas. Le *Pneumocystis carinii* est en cause chez 22 malades, le cytomégalo virus chez 3. 11 malades (23%) sont morts de GvH.

8.3. IMPORTANCE DE LA GvH

La sévérité de la GvH a pu être évaluée chez les 48 malades dont la greffe de moëlle osseuse a pris : la plupart des malades du Groupe I n'ont pas présenté de GvH ou une GvH minime, alors que la plupart des malades du Groupe 4 ont présenté une GvH modérée à sévère souvent même létale (Tableau VI).

Sur les 28 patients sans GvH ou avec GvH minime, 68% (19/28) sont en vie après 6 mois. Au contraire, sur les 22 patients qui ont présenté une GvH modérée à sévère, 27% (6/22)

sont en vie après 6 mois (Tableau VIII).

11 malades (23%) sont morts de GvH; elle était sévère chez 9 patients et modérée initialement chez 2. Les donneurs étaient HLA D incompatibles chez 6 malades qui sont morts de GvH sévère. La GvH a été la cause de la mort d'un patient qui avait reçu de la moëlle osseuse d'un donneur HLA génotypiquement identique et chez 2 patients qui ont reçu de la moëlle osseuse de donneurs négatifs en MLC. Cependant un de ceux-ci avait reçu une transfusion de sang non irradié avant.

2 patients sont morts de GvH à la suite d'une transplantation de thymus fœtal de 13 et 14 semaines de vie in utero.

8 patients (17%) sont morts d'anémie aplasique.

La survenue d'une GvH chez des receveurs garçons est significativement plus grande que chez les filles (57% contre 15%). Cette différence peut être due au fait que 12 garçons ont reçu de la moëlle osseuse de fille parmi lesquelles 9 ont présenté une GvH modérée à léthale.

La sévérité de la GvH paraît aussi liée à l'âge des patients au moment de la transplantation. Les enfants âgés de plus de 6 mois présentent des GvH avec une fréquence significativement augmentée (69% contre 18%).

9. CONSTITUTION DE LA CAPACITE IMMUNITAIRE

Les 69 enfants atteints de DICS ont subi un total de 102 manœuvres de transplantation (Tableau VIII). La greffe a pris dans 88% des cas (50/57) des malades qui ont survécu assez longtemps pour être explorés.

Cette réussite élevée de la greffe est liée en grande partie à l'incapacité des DICS à rejeter des tissus étrangers.

Les seuls échecs ont été enregistrés dans le Groupe 4

(malades qui ont reçu de la moëlle osseuse HLA D incompatible) où la greffe a pris dans 77% des cas (10/13) et dans le Groupe 5 (greffe de tissu fœtal) où la greffe a pris dans 68% des cas (13/19).

Le nombre de cellules de moëlle osseuse injectées n'influe pas sur la réussite ou l'échec de la greffe.

La transplantation de moëlle osseuse chez un enfant présentant un DICS se traduit par l'apparition d'une chimère lymphoïde qui peut être mise en évidence par le caryotype à partir des lymphocytes du sang périphérique en cas de sexe différent, le caryotype sur moëlle osseuse à partir des cellules granuleuses reste habituellement du sexe du receveur.

En cas de sexes identiques, on peut rechercher groupe HLA s'il était différent ou l'allotypie des immunoglobulines (groupe Gm, ImV...)

La restauration progressive de la fonction immune se traduit d'abord par une amélioration clinique rapide avec guérison des infections, amélioration de l'état général et réascension de la courbe staturopondérale qui représente un bon critère de surveillance.

L'acquisition des capacités immunitaires débute habituellement au cours des 2 premiers mois mais se fait ensuite progressivement sur 6 mois à 1 an. Cette acquisition peut être plus tardive dans les greffes de tissu fœtal, ce qui impose prudence et patience avant d'entreprendre une seconde greffe et surtout avant de supprimer les mesures d'isolement strict.

L'installation de cette immunité paraît reproduire la séquence des différents stades d'acquisition immunitaire du fœtus humain. L'apparition des cellules T (HTLA + puis formant des rosettes E) précède celle des cellules B. Leur capacité fonctionnelle apparaît ensuite progressivement: d'abord stimulation par la ConA puis par la PHA. La capacité de synthèse des immunoglobulines s'établit progressivement puis la réponse anticorps après stimulation antigénique.

Il existe parfois transitoirement une hypergamma-globulinémie soit globale soit d'hétérogénéité restreinte.

La reconstitution immunologique est habituellement complète et durable surtout après transplantation de moëlle osseuse compatible.

Quelque fois la prise de la greffe n'est que transitoire et les premiers signes de reconstitution de l'immunité disparaissent laissant l'enfant dans l'état antérieur. Une seconde greffe du même donneur peut réussir et si une GvH s'était produite la première fois, elle n'est pas obligatoire lors de la nouvelle greffe.

Parfois une transplantation de moëlle osseuse histocompatible chez le DIOS peut entraîner transitoirement un mélange de reconstitution immunitaire et de GvH se traduisant alternativement par des phases d'immunostimulation et d'immunosuppression : VIRELIZIER (258) a publié un malade chez qui après une première phase de reconstitution partielle au bout d'une quinzaine de jours (apparition des marqueurs des cellules T, augmentation de la réactivité lymphocytaire aux mitogènes, taux élevé d'IgM), apparaît une GvH minime manifestée par un rash cutané et une éosinophilie importante. Il en résulte une baisse progressive du nombre de lymphocytes, des cellules formant des rosettes E et du taux d'IgM sérique. 3 mois après la greffe, ces trois paramètres sont revenus à l'état précédant la greffe, mais la prolifération induite par la PHA et la ConA est très intense ce qui prouve que la reconstitution immunologique persiste.

Le système immunitaire est alors stimulé par 5 injections de *Corynebacterium parvum* qui entraînent une intense activité immunologique, mais avec à nouveau éosinophilie et réactivité in vitro aux mitogènes presque indétectable. Elle a été suivie à nouveau d'une immunodépression puis d'une reconstitution totale et définitive un an et demi après la greffe.

Ces variations des paramètres immunologiques au cours des mois suivant la transplantation ont été retrouvées à plu-

sieurs reprises depuis. La pathogénie de tels désordres n'est pas claire. Il faut être prudent avant de décider une nouvelle transplantation. Une immunostimulation ou une immunosuppression adaptée pourrait améliorer le niveau de reconstitution immunitaire gêné par une GvH chronique minime.

La rapidité de la reconstitution immunitaire est plus grande chez les patients qui ne présentent pas de GvH. La reconstitution complète peut être très retardée en cas de GvH chronique. Le taux des IgG est alors généralement significativement plus haut que la normale. La conséquence de cette immunodépression prolongée et intense est la plus grande fréquence et la plus grande sévérité des infections (164).

10. ETAT DE CHIMERISME APRES TRANSPLANTATION

DE MOËLLE OSSEUSE

GRISCELLI (94) a mis en évidence un chimérisme B et T chez 2 DICS après transplantation de moëlle osseuse.

Toutes les cellules en mitose après stimulation par la PHA ou le PWM proviennent du donneur (donneur et receveur de sexes différents) alors que les cellules qui se divisent en MLR ont un caryotype masculin ou féminin.

Les cellules B du receveur coopèrent donc probablement avec les cellules T du donneur en MLR.

Chez un second malade, il existe une double population HLA: les antigènes HLA du donneur se retrouvent sur les cellules T, formant des rosettes E, et les antigènes HLA du receveur sur les cellules ne formant pas de rosettes E.

Les lymphocytes B du malade seraient capables de subir une maturation en présence des cellules T du donneur.

L'apparition fréquente d'une ombre thymique après greffe de moëlle osseuse suggérerait un développement du thymus

par des précurseurs T du donneur subissant une maturation au contact d'un épithélium thymique normal.

11. COMPLICATIONS INFECTIEUSES APRES TRANSPLANTATION DE MOELLE OSSEUSE

Elles représentent la cause la plus importante de décès: plus de 30% des nourrissons transplantés sont morts de complications infectieuses rapidement après la transplantation.

Il peut s'agir d'infections bactériennes, fongiques et surtout de pneumonies interstitielles à *Pneumocystis carinii* et à cytomégalovirus (CMV).

L'infection existe souvent déjà au moment de la transplantation ou peut se développer à partir de la flore intestinale (267)

Les pneumonies interstitielles sont très fréquentes (la moitié des malades dans certaines séries). Le *Pneumocystis carinii* est moins fréquent depuis qu'il peut être prévenu par la Sulfadoxine-pyriméthamine ou le Triméthoprime-sulfaméthoxazole administrés régulièrement tous les 15 jours.

Les pneumonies à CMV sont les plus courantes. La prolifération du virus résulte d'une activation endogène ou d'une réinfection exogène. Le déficit immunitaire congénital éventuellement accru par une GvH et la stimulation allogénique que constitue la greffe de moëlle osseuse favorisent cette prolifération du CMV.

L'infection virale est très difficile à contrôler: essai de mise au point d'agents antiviraux, utilisation intensive d'interféron, utilisation à titre prophylactique ou curatif d'immunoglobulines spécifiques du CMV, tentative de fabrication d'un vaccin.

Des méthodes diagnostiques plus rapides permettraient la mise en jeu plus précoce de la thérapeutique (73, 176).

Dans les premiers mois suivant la transplantation, surviennent surtout des infections localisées, des pneumonies ou des septicémies de cause bactérienne ou fongique. Après 1 mois,

alors que la reconstitution immunitaire est en cours et en l'absence de GvH, et de corticoïdes, ce sont les pneumonies interstitielles qui prédominent (264).

Ces infections pourraient être en partie évitées par un diagnostic précoce du DICS, une prophylaxie plus active et un traitement plus efficace et plus rapide.

12. LA GvH AU COURS DES DEFICITS IMMUNITAIRES

COMBINES SEVERES

12.1. CIRCONSTANCES D'APPARITION

Des transfusions de sang complet allogénique à un malade présentant un déficit profond de l'immunité cellulaire peut entraîner une GvH mortelle.

La responsabilité de transfusion materno-fœtale intrautérine a même été envisagée (95,170).

Un chimérisme a été démontré chez des garçons.

Tout enfant suspect de déficit immunitaire du fait de ses antécédents familiaux, d'infections traînantes ou récidivantes, d'une lymphopénie ou autres, doit être transfusé, si nécessaire avec du sang déleukocyté irradié par 1 500 à 3 000 rads.

Des lymphocytes d'un sang conservé pendant 22 jours gardent une activité mitotique et donc la capacité de produire une GvH (71,169).

Des transfusions de concentrés granulocytaires peuvent aussi entraîner une GvH chez des sujets profondément immuno-déprimés (68).

Mais la GvH survient évidemment surtout après une transplantation de moëlle osseuse, particulièrement si elle n'est pas tout à fait compatible.

12. 2. LES SIGNES DE GvH

Elle se manifeste habituellement dès les premières semaines suivant la transplantation et intéresse cliniquement surtout la peau, l'intestin, le foie, les organes lymphoïdes et hématopoïétiques.

La manifestation la plus précoce et la plus fréquente est un rash maculopapuleux morbilliforme, desquamatif et avec alopecie dans les formes sévères.

Une diarrhée rebelle est souvent au premier plan, pouvant entraîner rapidement un état cachectique et la mort.

L'atteinte hépatique se manifeste par une hépatomégalie et un ictère avec signes biologiques de cytolysse (transaminases élevées), et de rétention (bilirubine et phosphatases alcalines augmentées). Une insuffisance hépatique avec hypoglycémie peut s'installer progressivement.

Une myocardite peut rarement être retrouvée (103).

L'atteinte des organes lymphoïdes se traduit par une splénomégalie et des adénopathies.

Au niveau du sang périphérique, il existe souvent une éosinophilie, parfois une neutropénie, une anémie hémolytique à test de Coombs positif par présence d'anticorps anti-A/B ou anti i/I (196) et au maximum une aplasie médullaire.

Le complément peut être abaissé (16).

Dans les formes sévères, l'altération de l'état général peut être rapide, associée à une fièvre traînante souvent en partie liée à une infection surajoutée.

Les anomalies de développement du cervelet rencontrées chez l'animal au cours de la GvH ne sont pas retrouvées chez l'homme (93).

12.3. CLASSIFICATION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA GvH

En 1974, GLUCKBERG a établi une cote des principaux symptômes de la GvH, de 1 à 4, en fonction de leur gravité et ensuite la sévérité de la GvH est estimée en grades (85).

. Atteinte cutanée :

1. Eruption maculopapulaire intéressant moins de 25% de la surface corporelle.
2. Eruption maculopapulaire intéressant de 25 à 50% de la surface corporelle.
3. Erythrodermie généralisée.
4. Erythrodermie généralisée avec formations bulleuses et souvent desquamation.

. Atteinte hépatique :

1. Augmentation modérée des SGOT (150 à 750 UI). Bilirubine : 2 à 3 mg/ 100 ml.
2. Bilirubine augmentée (3 à 6 mg/100 ml), avec ou sans augmentation des transaminases.
3. Bilirubine: 6 à 15 mg/100 ml avec ou sans augmentation des transaminases.
4. Bilirubine supérieure à 15 mg/100 ml avec ou sans augmentation des transaminases.

Des augmentations de transaminases ont été notées transitoirement au début ou au maximum du rash cutané.

. Atteinte intestinale :

Elle peut se traduire par des nausées, des vomissements, de la diarrhée. C'est cette dernière qui est quantifiée :

1. 500 à 1 000 ml de selles par jour.
2. 1 l à 1,5 l de selles par jour.

3. 1,5 l à 2 l de selles par jour.

4. Plus de 2 l de selles par jour.

Sévérité de la GvH :

Basée sur la sévérité et le nombre d'organes atteints :

. Grade I : Peau 1 ou 2. Foie 0 ou 1. Intestin 0.
Pas d'atteinte de l'état général ni de fièvre.

. Grade II : Peau 1 à 3. Foie 1 ou 2, ou intestin 1 ou 2, ou les deux. Atteinte peu importante de l'état général et fièvre inconstante.

. Grade III : Peau 2 à 4. Foie 2 à 4. Intestin 2 à 4. Atteinte marquée de l'état général et fièvre fréquente.

. Grade IV : Même chose, mais altération grave de l'état général.

La diarrhée est une des manifestations les plus dangereuses de la GvH, car elle peut conduire à la longue à un état de dénutrition et à la mort. D'autre part la surinfection de la microflore intestinale aggraverait la GvH .

12.4. CLASSIFICATION DES MANIFESTATIONS HISTOLOGIQUES DE LA GvH

Dès 1974, LERNER a établi une corrélation avec les manifestations cliniques et histologiques (128,193,228).(Figures 13 à 22).

. Lésions cutanées :

. Grade I : Dégénérescence vacuolaire focale ou diffuse des cellules basales épidermiques et des acanthocytes. Ces lésions vont de la vacuolisation du cytoplasme des cellules basales à la nécrose franche des couches basale et suprabasale.

. Grade II : Spongiose focale ou diffuse (séparation et œdème intercellulaire des cellules basales et des acanthocytes) et dyskératose ou dégénérescence éosinophile des cellules

épidermiques qui tendent à se présenter comme des cellules individuelles dispersées.

- . Grade III : Nécrose des cellules de la basale et des acanthocytes dans la basale et les couches plus superficielles aboutissant à une séparation de la jonction dermoépidermique.

- . Grade IV : perte franche de l'épiderme.

Ces changements sont aussi trouvés dans l'épithélium des follicules pileux. Le collagène du derme papillaire montre une nécrose minime ou modérée au Grade III et marquée au Grade IV.

Les lésions inflammatoires consistent d'abord en une infiltration variable, très faible à modérée par des cellules mononucléées dans l'épiderme et le derme papillaire. Il existe souvent des lymphocytes au contact des cellules épithéliales en dégénérescence.

. Lésions hépatiques

Il se produit une dégénérescence et une nécrose éosinophile des cellules parenchymateuses et de l'épithélium des petits canaux biliaires. Du fait que les lésions des cellules parenchymateuses sont variables, la gradation histopathologique est corrélée au pourcentage de petits canaux biliaires pathologiques :

- . Grade I : moins de 25%

- . Grade II : 25 à 49%

- . Grade III : 50 à 74%

- . Grade IV : plus de 74%.

Quand elles sont présentes, les cellules inflammatoires sont surtout des cellules mononucléées. Les petits canaux biliaires en dégénérescence ont souvent des lymphocytes dans leur paroi.

. Lésions intestinales

Lésions sur le grêle et le colon mais surtout sur l'iléon terminal.

. Grade I : dilatation focale et dénervation des glandes muqueuses.

. Grade II : disparition focale ou diffuse des glandes intestinales.

. Grade III : dénudation muqueuse focale.

. Grade IV : dénudation muqueuse diffuse.

L'œdème muqueux et sous-muqueux augmente avec le grade; les villosités s'atrophient. Ces cellules épithéliales deviennent atypiques et se nécrosent, la muqueuse et la sous-muqueuse sont infiltrées par des cellules mononucléées et colonisées par des bactéries ou des levures.

La guérison se traduit par une restauration de l'épithélium et des glandes mais l'épaisseur de la muqueuse et la hauteur des villosités restent réduites.

Au niveau de la moëlle osseuse, NEZELOF (163) a décrit une lésion originale : les dépôts stellaires de fibrine. Ces éclats se présentent comme des éclaboussures le plus souvent étoilées plus rarement grillagées. Ils traduisent les lésions vasculaires provoquées par les lymphocytes et les macrophages activés au cours de la GvH (Figures 23 et 24).

Ces lésions histologiques sont caractéristiques de la GvH, sauf les lésions hépatiques qui peuvent se voir au cours d'une hépatite virale mais les lésions sont plus constantes et plus sévères dans la GvH.

12.5. CLASSIFICATION DE LA SEVERITE DE LA GvH PAR
LE REGISTRE DES TRANSPLANTATIONS DE MOELLE
OSSEUSE

TABLEAU IX.

CRITERES DE GRAVITE DE LA GvH
 (REGISTRE DES TRANSPLANTATION DE MOELLE OSSEUSE)

	MINIME 2 - 5	MODEREE 6 - 12	SEVERE > 12
<u>SIGNES CLINIQUES</u>			
- Diarrhée	1. Occasionnelle	2. Discontinue	3. Permanente
- Dermatite avec histologie	1. . Rash transitoire . Quelques cellules dyskératosiques . Petites zones de vacuolisation des cellules basales	2. . Dermatite + desquamation de durée limitée puis guérison . Beaucoup de cellules dyskératosiques . Vacuolisation extensive des cellules basales	4. . Continue, sévère + desquamation ou épidermolyse; pas de régression . Dyskératose sévère, disparition de la couche des cellules basales, nécrose de l'épiderme, formation de bulles
- Perturbation :			
. Fonction hépatique	1. Transitoire et faible	2. Prolongée, très anormale	4. Sévère, persistante
. Ictère	—	2. Transitoire	2. Persistant
. Hépatomégalie	—	1. Transitoire	2. Persistante
. Fièvre	1/2. Quelques jours, faible	1. Une semaine, importante	2. Importante, périodique ou continue
. Perte de poids	1/2. Minime	1. Graduelle et fluctuante	2. Progressive
. Lymphopénie	1/2. Transitoire	1. Sévère	1. Sévère
. Eosinophilie	1/2. Transitoire	1. Présente	1. Présente
<u>SIGNES HISTOLOGIQUES</u>			
- Intestin	Nécrose isolée des cryptes	Dégénérescence des cryptes plus étendue mais pas de dénudation	Dégénérescence des cryptes étendue + zones de dénudation des cryptes et de l'épithélium de surface
- Peau	Déjà vu	Déjà vu	Déjà vu
- Foie	—	Nécrose des cellules hépatiques en taches	Nécrose extensive des cellules hépatiques périportales ou disparition des cellules hépatiques

13. EVOLUTION A LONG TERME.

RISQUE DE GvH CHRONIQUE

Habituellement, la reconstitution est complète et durable permettant à ces enfants de se défendre normalement contre les maladies infectieuses.

Rarement peut se développer une GvH chronique 3 à 6 mois après la greffe (95 , 105, 205) se manifestant principalement par des lésions cutanées débilitantes, une hépatite chronique active, une malabsorption et des atteintes de la bouche, des yeux et des nerfs auxquelles peuvent s'associer une perte de poids et des infections récidivantes contribuant à un défaut de croissance et à la mort.

La GvH chronique peut survenir soit dans les suites d'une GvH aiguë, soit après guérison de celle-ci, soit sans GvH aiguë préalable.

Dans la GvH aiguë, les lésions sont directement reliées aux lésions tissulaires par la GvH, alors que dans la GvH chronique les lésions résultent d'un mélange de GvH et d'infection secondaire au déficit immunitaire.

La théorie selon laquelle la GvH chronique proviendrait des cellules T différenciées à partir des cellules-souche greffées est controversée.

13.1. GvH CHRONIQUE GENERALISEE

La première phase peut sembler être déclenchée ou aggravée par l'exposition solaire.

Elle peut commencer localement puis se généraliser.

Elle se traduit par un érythème diffus avec desquamation, une hyperpigmentation croissante, une éruption vésiculobulleuse ou des plaques papulosquameuses. Peuvent s'y ajouter des lésions au niveau de l'œil (conjonctivite), de la bouche (plaques de leucoplasie,

chéilite) ou des ongles(œdème périunguéal ou onychose).

Il n'y a pas d'induration au début. L'histologie montre une acanthocytose lichénoïde, une parakératose, une hypergranulocytose, la formation de corps éosinophiles, le blocage du transfert de la mélanine. Une fibrose du derme papillaire survient rapidement.

Un infiltrat lymphoplasmocytaire modéré à marqué est retrouvé au niveau de l'épiderme, des vaisseaux, des nerfs, des glandes sudorales et éventuellement de la graisse sous-cutanée (FIGURES 25à30).

La phase tardive est disséminée. Il existe une poikilodermie avec peau scléreuse indurée et/ou contractures. L'épiderme apparaît atrophié. Il existe une fibrose dense des portions papillaires et réticulaires. Il n'y a plus d'inflammation au niveau de l'épiderme et des vaisseaux et enfin autour des glandes sudorales et de la graisse.

13.2. GVH CHRONIQUE LOCALISEE

Les lésions sont localisées mais ont tendance à s'étendre et de nouvelles lésions apparaissent progressivement mais de grandes surfaces ne sont pas atteintes.

Les lésions se traduisent par des zones géographiques d'hyperpigmentation avec un aspect feuilleté. La sclérose nodulaire sous-épidermique est précoce, atteignant une zone limitée de la peau.

L'étude histologique montre une vacuolisation minime de la basale avec corps éosinophiles rares ou absents, une atrophie se voit tardivement. Une fibrose dense apparaît d'abord dans la portion réticulaire du derme; la portion papillaire n'est intéressée que plus tard. Il existe une infiltration lymphocytaire minime au niveau de l'épiderme, des glandes sudorales et de la graisse.

Ces lésions histologiques peuvent être très proches de celles rencontrées dans le lichen plan (195), la sclérodermie (64,207,256), le syndrome de Sjögren (92,126), le lupus érythémateux disséminé et le lupus discoïde.

Les traitements immunosuppresseurs peuvent altérer les anomalies clinicopathologiques typiques.

Par ailleurs, il peut exister au cours de la GvH chronique une hypergammaglobulinémie et des auto-anticorps variés. Les similitudes entre la GvH chronique et les collagénoses suggèrent que des mécanismes immunologiques similaires peuvent intervenir.

En immunofluorescence, des dépôts d'IgM, d'IgG et de C₃ sont presque toujours rencontrés à la jonction dermo-épidermique au cours de la GvH chronique. Ces dépôts sont beaucoup moins fréquents dans la GvH aiguë et rares en l'absence de GvH (244). On ne sait pas si ces dépôts sont des anticorps anti-peau ou des immuns-complexes (205, 241).

14. TRAITEMENT DE LA GvH

Pour éviter une GvH, plusieurs protocoles peuvent être envisagés:

- . Le traitement du donneur ou surtout du greffon tente, comme on l'a vu, d'éliminer les cellules immunocompétentes matures pour n'injecter que des cellules-souche qui peuvent favoriser l'établissement d'un état de tolérance.

- . Les traitements du receveur après la greffe essayent de prévenir ou de traiter la GvH sans gêner la prolifération des cellules médullaires.

14.1. TRAITEMENT PREVENTIF

- . Dès 1968, UPHOFF (246) a montré que le méthotrexate a un effet préventif sur la GvH de la souris. LOCHTE (136) a montré qu'il faut l'administrer les tout premiers jours après la greffe. STORB (215) préconise une administration précoce mais prolongée.

Protocole méthotrexate de THOMAS :

15 mg/m² au jour 1 après la greffe et 10 mg/m² au jours 3,6 et 11, puis hebdomadaire pendant 100 jours (227).

. La 6-mercaptopurine, la procarbazine, la cytosine-arabinoside, le cyclophosphamide et la prednisone sont moins efficaces chez le chien.

. Le sérum antilymphocytaire (SAL) a un faible effet préventif.

Chez le chien, une différence significative de survie est vue seulement chez les animaux transplantés ayant reçu des globulines anti-T avant la greffe et du méthotrexate après. Une chimère peut même être mise en évidence (227), mais à long terme la survie est rare (120).

Les premières tentatives d'injection de globulines de cheval anti-T chez l'homme à titre prophylactique ne semblent pas montrer de diminution de la fréquence de survenue d'une GvH mais celle-ci serait moins sévère donc de meilleur pronostic (263). Les premiers essais de globulines de lapin anti-T chez l'homme sont plus prometteurs.

14.2. TRAITEMENT CURATIF

. Les corticoïdes sont sans effet sur la GvH aiguë et risquent d'aggraver les complications infectieuses (217,256). Ils semblent avoir une certaine efficacité dans la GvH chronique.

. Le SAL qui avait déjà un certain effet curatif sur une GvH en cours (220) est de plus en plus délaissé au profit des globulines obtenues après immunisation de l'animal par des thymocytes humains mais non absorbées.

Chez l'homme, des globulines de lapin, de chèvre ou de cheval sont partiellement efficaces sur les lésions de GvH (87,216).

. Le chloramphénicol et son isomère optique ont un effet suppresseur sur la GvH locale chez le rat en bloquant la prolifération des lymphocytes au site d'injection par un mécanisme inconnu. Ils n'ont pas été essayés chez l'homme (133).

En conclusion, les différents traitements de la GvH soit préventifs, soit curatifs ne permettent encore pas d'éviter ou de guérir une GvH sévère. Il ne faut donc pratiquer une greffe de moëlle osseuse que si l'histocompatibilité est bonne. La GvH, si elle survient, sera alors minime ou faible, rétrocedant spontanément ou par un traitement peu important.

En l'absence de donneur compatible, il peut sembler préférable de transplanter du tissu fœtal.

TABLEAU IV. CLASSIFICATION DES ANOMALIES DE DIFFERENCIATION DES CELLULES SOUCHE LYMPHOIDES

	DICS avec déficit en ADA	Enzymopathie inhibiteur de l'ADA	DICS avec anomalies squelettiques	DICS (classique)	DICS avec cellules B		
					- Ig	+ Ig1	+ Ig2
Hérédité							
S: récessif lié au sexe	A	A	A, S	A, S	A, S	A, S	A
A: récessif autosomique							
Morphologie thymique							
Marqueurs des lymphocytes							
B: Ig de membrane	↓ =	↓ =	↓	↓	↓ =	↓ =	=
T: Rosettes E	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Fonction B							
Production d'anticorps	-	-	-	-	-	-	-
Pokeweed mitogen	+/-	+/-	ND	-	-	+	ND
Fonction T							
PHA	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
MLR	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Antigènes	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
ConA	-	-	ND	-	-	-	ND
Fonction helper	-	ND	ND	-	-	-	-
HSR	-	↓	-	-	-	-	-
Fonction K	↓		ND	↓	↓	=	ND
Effet des extraits thymiques							
HTLA +	+/-	+/-	ND	-	+	+	ND
Rosettes E	+/-	+/-	ND	-	-	-	-
Mitogènes	+/-	-	ND	-	-	-	-
Epithélium thymique							
HTLA +	+/-	+/-	ND	ND	+	+	ND
Rosettes E	+/-	+/-	ND	ND	+/-	+/-	+
Mitogènes	+/-	-	ND	ND	+/-	+/-	+
Coopération B et T							
Synthèse et sécrétion d'Ig	ND	ND	ND	ND	+	-	ND
Hormone thymique (BACH)	ND	=	ND	=	↓	=	ND
Thymoporetine (TWOMEY)	↓	↓	ND	↓	↓	↓	ND

TABLEAU V. TYPE DE TISSU TRANSPLANTE
AVEC 69 MALADES

Groupe ¹	Tissu greffé ²	Nombre de patients	Nombre de greffes
1	Moëlle osseuse	15	17
	Moëlle osseuse et TF	1	1
2	Moëlle osseuse	4	4
3	Moëlle osseuse	9	23
4	Moëlle osseuse	17	25
	Moëlle osseuse et TF	2	2
5	FF	8	14
	TF	11	14
	FF et TF	2	2

1. Désignation des groupes en fonction de l'histocompatibilité, comme indiqué dans le texte.

2. TF : thymus fœtal; FF : foie fœtal

TABLEAU VI. SCORE DE LA GvH

Groupe ¹	Nombre de patients	Gravité de la GvH			
		Nulle	Minime	Modérée	Sévère
1	14	5	4	4	1
2	2	0	0	0	2
3	9	1	4	3	1
4	10	0	3	1	6
5FF	5	1	3	1	0
5TF	8	2	3	2	1

1. Désignation des groupes en fonction de l'histocompatibilité, comme indiqué dans le texte.

TABLEAU VII. RELATION ENTRE SEVERITE DE
LA GvH ET SURVIE

Survie des patients	Groupe	Gravité de la GvH	
		nulle ou minime	modérée ou sévère
Plus de 6 mois	1	8	2
	2 & 3	3	2
	4	1	0
	5	7	2
Moins de 6 mois	1	1	3
	2 & 3	2	4
	4	3	7
	5	3	2

TABLEAU VIII. RELATION ENTRE GKEFF, GLENTRE DE L'ÉVALUATION

[illegible]

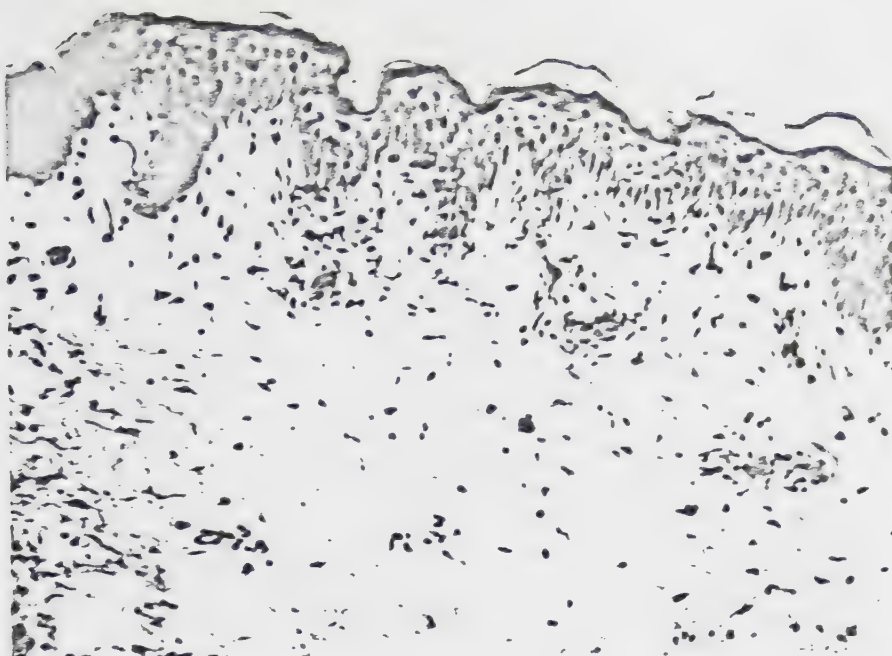


FIGURE 16 : PEAU (H et E x 150)

2 semaines après transplantation de moëlle osseuse. Noter l'infiltrat péri-capillaire minime par des cellules lymphoïdes dans le derme papillaire et l'invasion focale de l'épiderme qui sont évocateurs de GvH subaiguë.



FIGURE 17 : DUODENUM (H et E x 150)

8 semaines après transplantation de moëlle osseuse. Noter la perte avancée de la muqueuse, l'atrophie et l'invasion par les cellules lymphoïdes des cryptes restantes, évoquant une GvH aiguë.

COUPES HISTOLOGIQUES DE GvH AIGUE

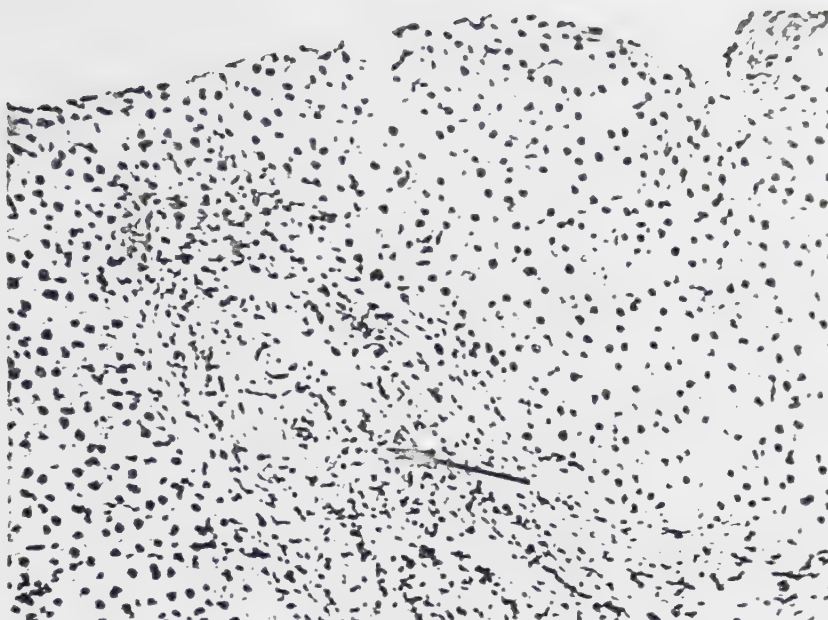


FIGURE 18 : FOIE (H et E x 150)

2 semaines après transplantation de moëlle osseuse. Noter l'infiltration modérée de l'espace périportal par des cellules lymphoïdes avec tendance à l'invasion du lobule, évoquant la GvH sugaiguë. Il y a une accumulation minime de cellules lymphoïdes autour des canaux biliaires

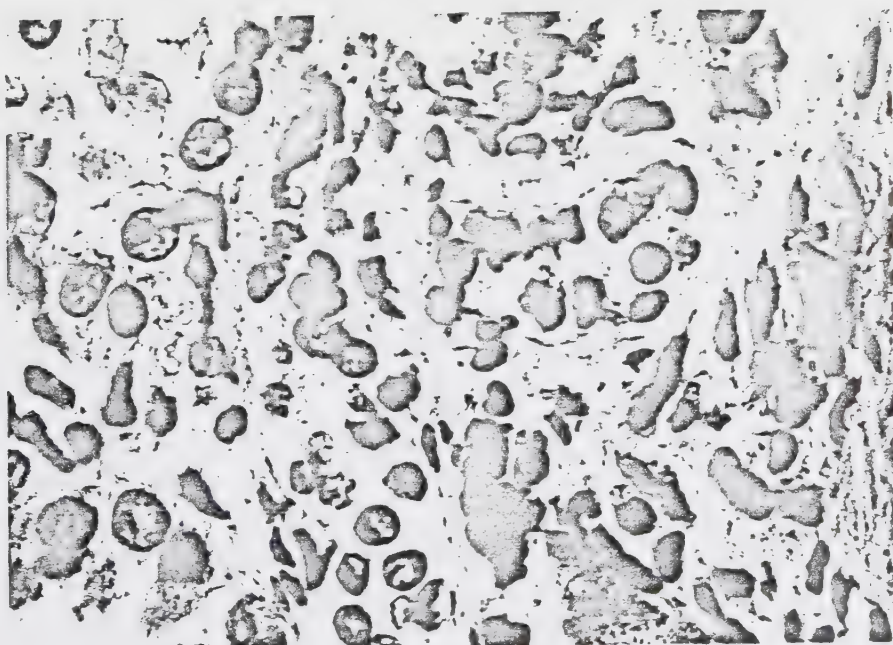


FIGURE 19 : REIN (H et H x 675)

8 semaines après transplantation de moëlle osseuse. Noter l'invasion des tubules par les cellules lymphoïdes et la dégénérescence épithéliale consécutive, qui sont évocateurs de GvH.

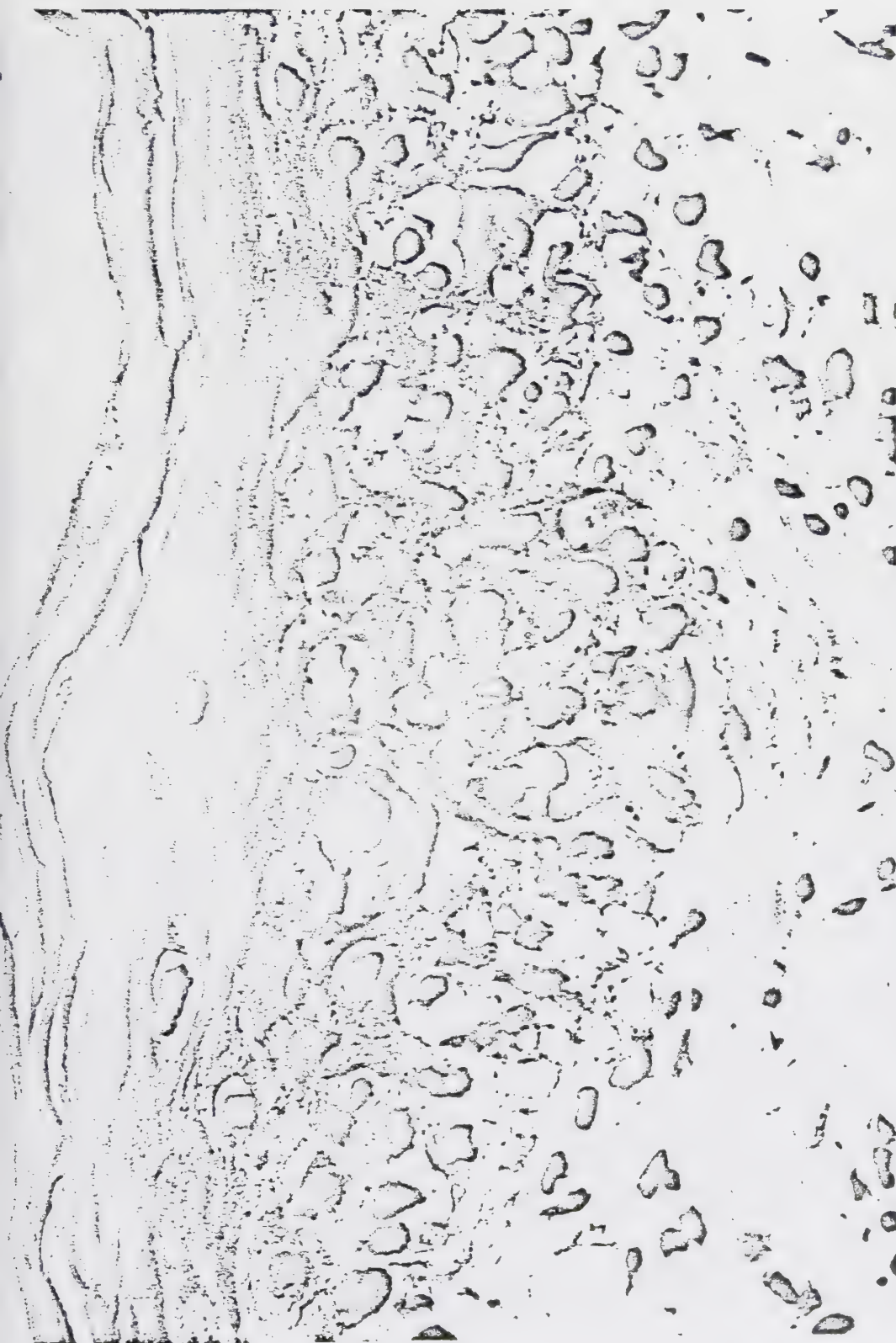


FIGURE 20 : PEAU (x 200)

37 jours après allogreffe de moëlle osseuse. GvH de Grade II, avec dégénérescence vacuolaire basale et nécrose, spongiose, dyskératose et nécrose éosinophilique. Infiltration lymphocytaire dermique et épidermique modérée.

COUPE HISTOLOGIQUE DE GvH AIGUE

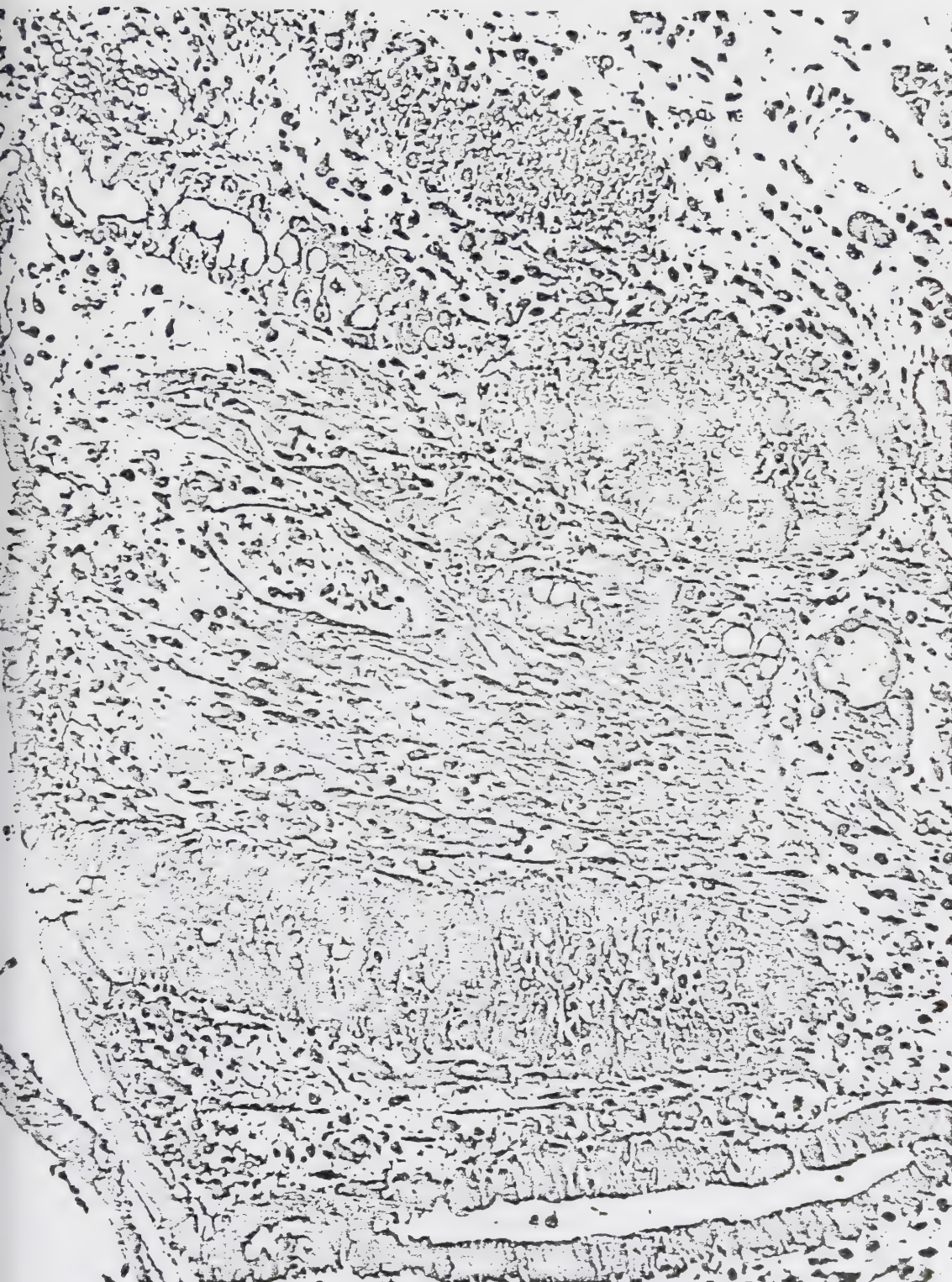


FIGURE 21 : RECTUM (x80)

41 jours après allogreffe de moëlle osseuse. GvH Grade II avec dilatation, nécrose et perte des glandes. Oedème modéré de la muqueuse et de la sous-muqueuse et infiltration lymphocytaire.

COUPE HISTOLOGIQUE DE GvH AIGUE

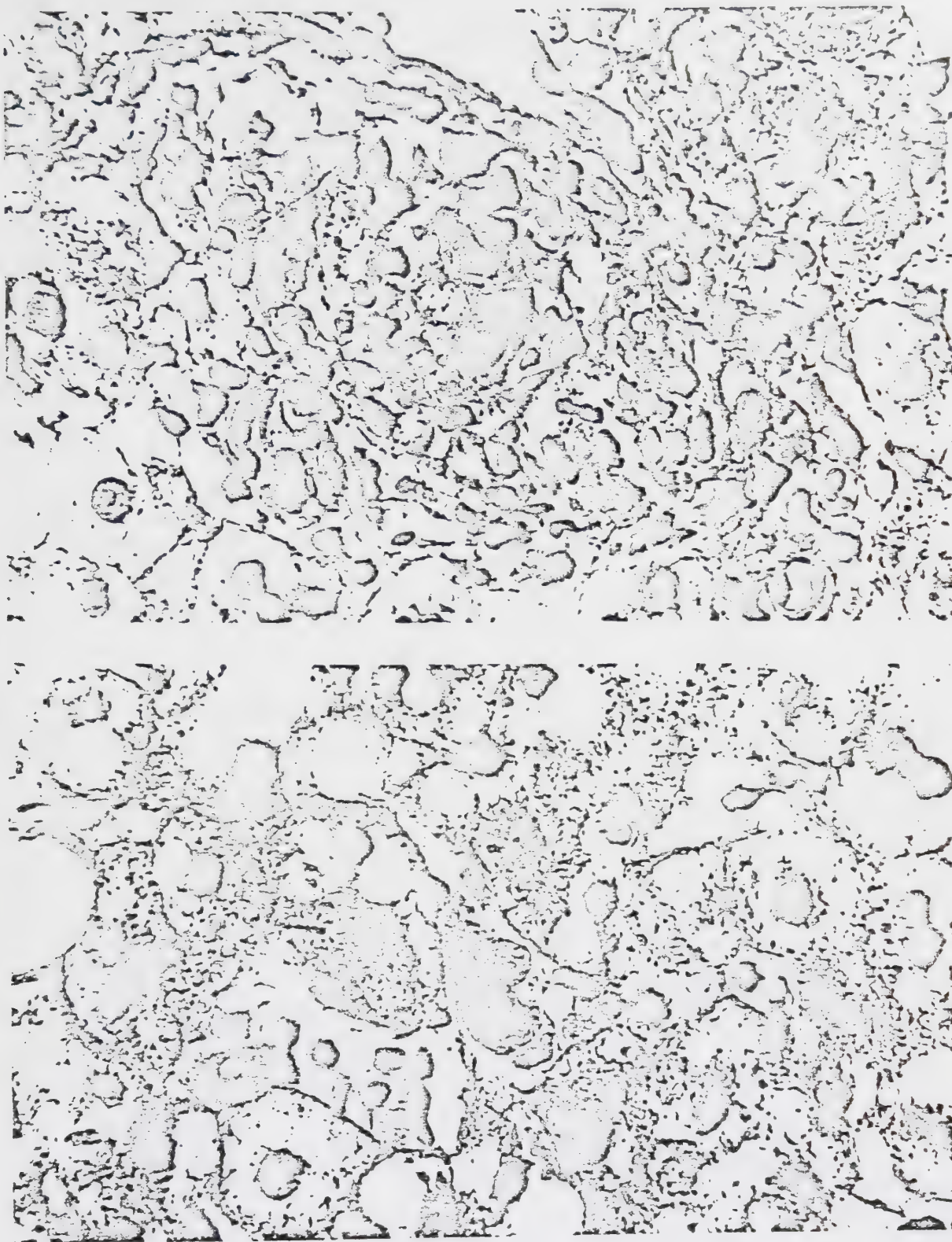


FIGURE 22 : FOIE (x 320)

75 jours après allogreffe de moëlle osseuse. GvH Grade III :

- . En haut : zone périportale avec infiltration lymphocytaire modérée et dégénérescence des petits canaux biliaires.
- . En bas : nécrose éosinophilique des hépatocytes.

COUPES HISTOLOGIQUES DE GvH AIGUE



FIGURE 23 : MOELLE OSSEUSE (H et H x 160)

Noter l'hypoplasie médullaire et la répartition irrégulière des éclats de fibrine.

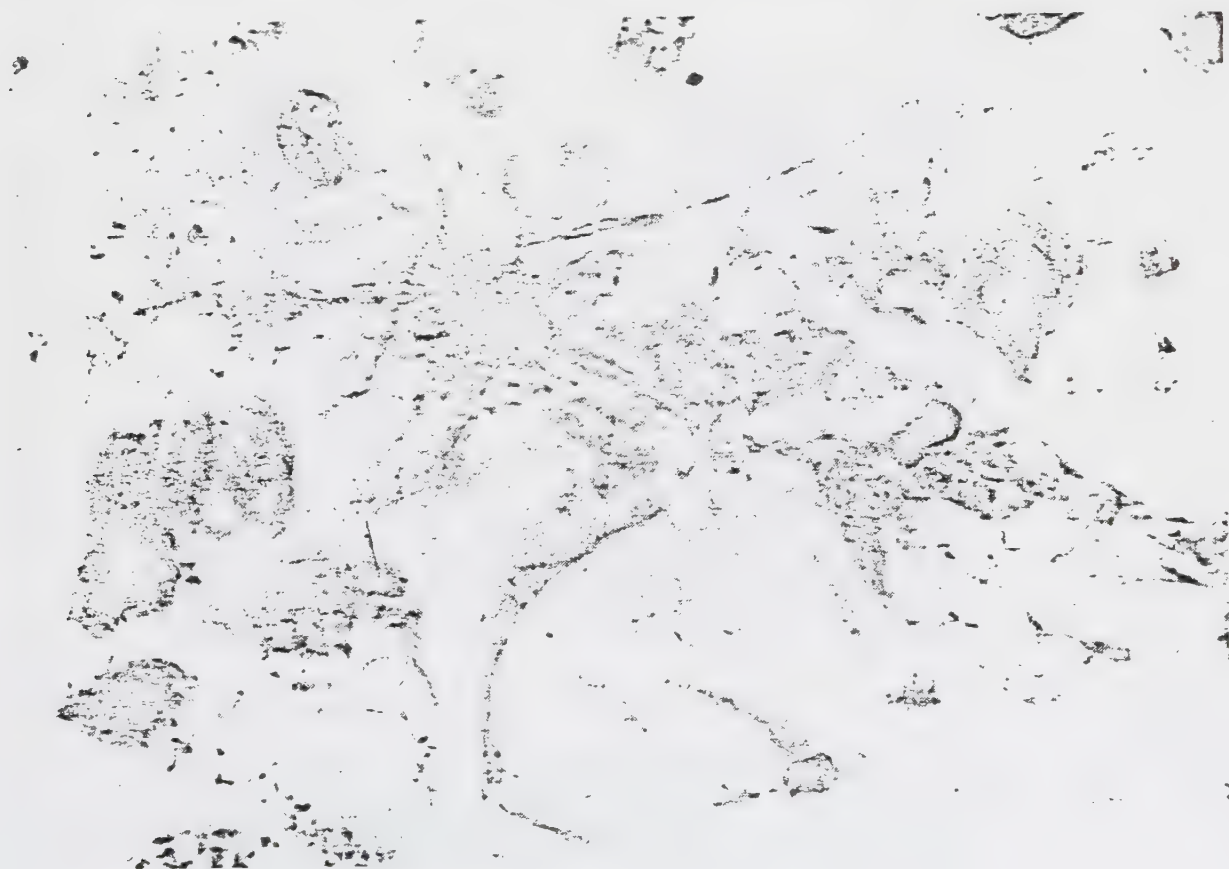


FIGURE 24 : MOELLE OSSEUSE (Giemsa L. x 360)

Noter l'aspect étoilé des précipités de fibrine. Les cellules visibles sont des histiocytes et des fibroblastes.

LES DEPOTS STELLAIRES DANS LA MOELLE OSSEUSE (Réf.163)

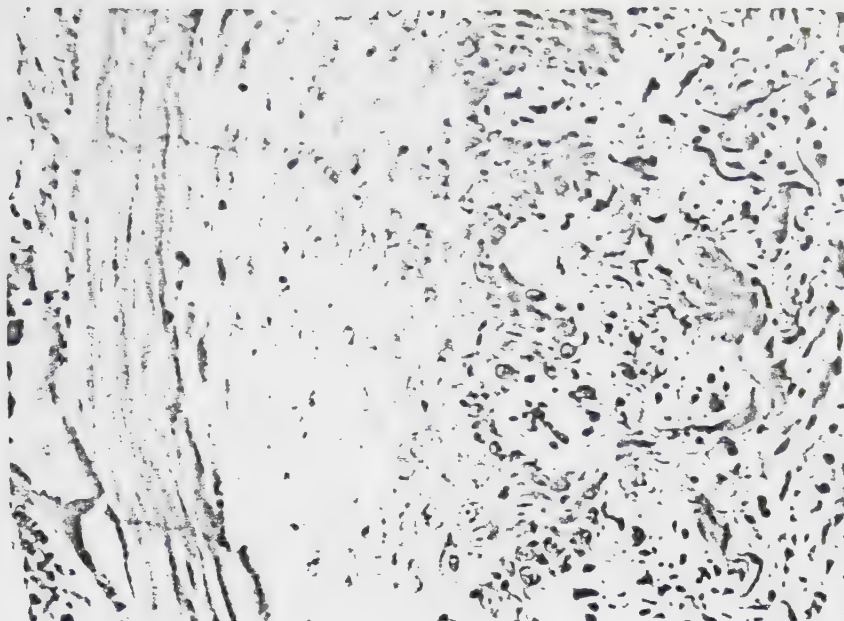


FIGURE 25 : PEAU (H et E x 190)

Phase précoce, forme généralisée, 126 jours.
Hyperkératose, hypergranulose et parakératite,
acanthocytose et hypertrophie, exocytose minime,
vacuolisation basale minime, formation de corps
éosinophiliques.

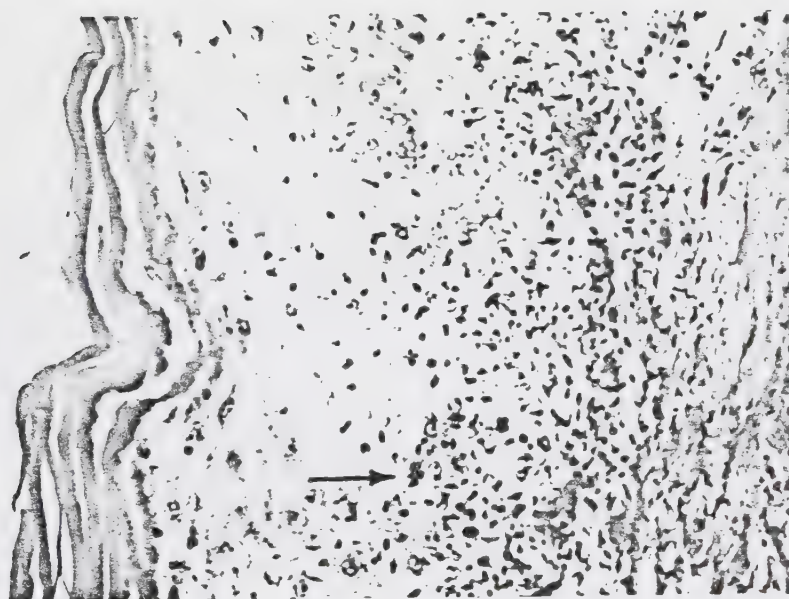


FIGURE 26 : PEAU (H et E x 190)

Phase précoce, forme généralisée, 147 jours.
Acanthocytose lichénoïde sévère, interruption de
structure mélanique de l'épiderme avec gros amas
de mélanine dans la couche de Malpighi (→),
vacuolisation importante de la couche basale et
inflammation dermique.

COUPES HISTOLOGIQUES DE GVH CHRONIQUE



FIGURE 27 : PEAU (H et E x 120)

Phase précoce, forme généralisée, 137 jours.
Formation de bulles suivant les lésions sévères de la basale et l'inflammation, et bourrage des follicules voisins par de la kératine .

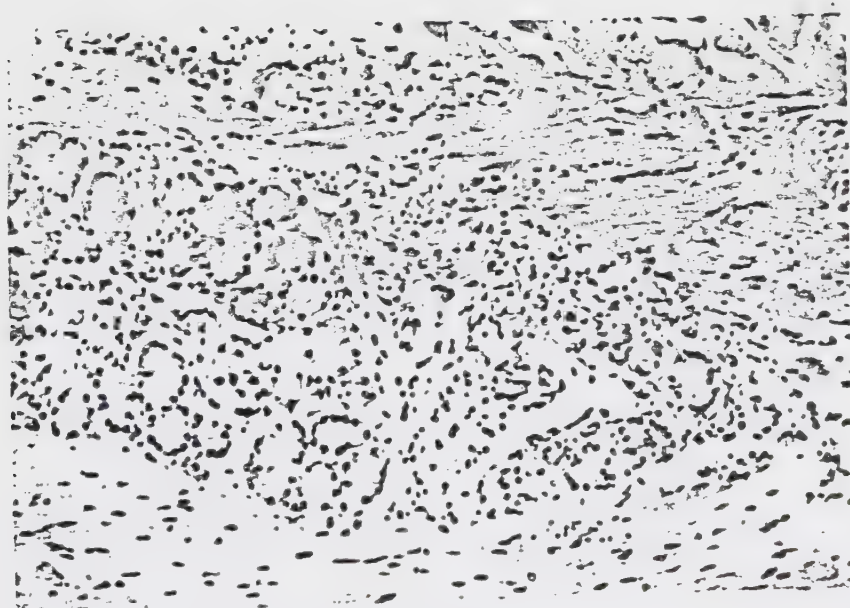


FIGURE 28 : AMYGDALÉ (H et E x 120)

Phase tardive, forme généralisée, 350 jours.
Amygdale avec petite portion de glande salivaire montrant l'inflammation lymphoplasmocytaire et la fibrose.

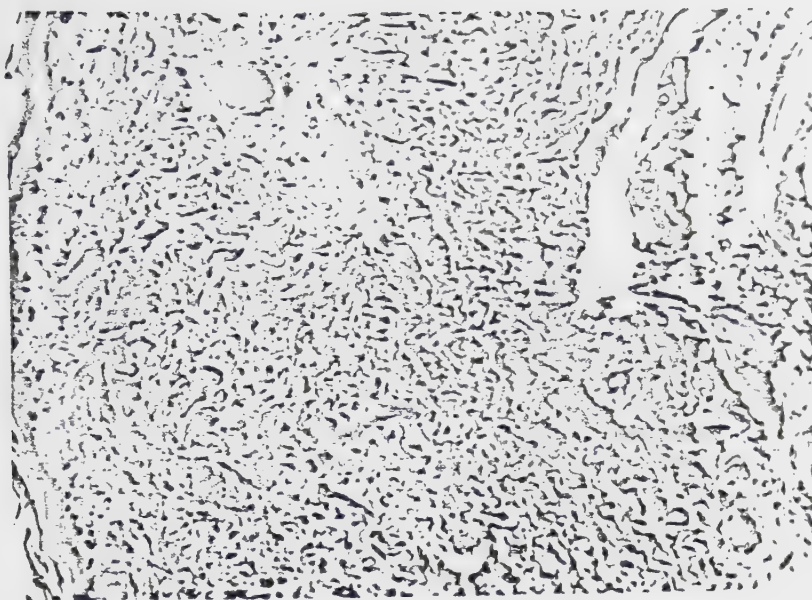


FIGURE 29 : PEAU (Trichrome de Gomori x 30)

Phase tardive, forme généralisée, 350 jours. Aspect de transition entre les stades précocé et tardif avec retour à l'épiderme atrophique avec hyperkératose. Les dermes papillaire et réticulaire sont sclérotiques alors qu'il y a encore une inflammation active, une destruction et une fibrose autour des glandes sudorales, des nerfs et de la graisse sous-cutanée.



FIGURE 30 : PEAU (Trichrome de Gomori x 50)

Atrophie épidermique, fibrose dermique et sous-cutanée. A noter les annexes restantes au milieu du derme épaissi qui s'étendent vers le bas jusqu'à une grosse artère et la bordure dermique devenue linéaire.

C O N C L U S I O N S

La GvH représente un des obstacles majeurs à la réussite des transplantations de moëlle osseuse dans les déficits immunitaires combinés sévères dus à un défaut de maturation des cellules-souche lymphoïdes ou des cellules pré-T que l'on sait déceler de mieux en mieux.

Ceci explique les recherches en immunologie fondamentale poursuivies par de nombreuses équipes pour tenter d'expliquer les mécanismes responsables de la GvH: des protocoles expérimentaux précis appliqués à certaines souches animales permettent d'apprécier l'importance de l'histocompatibilité et en particulier des différents déterminants du complexe majeur d'histocompatibilité. Ils permettent l'étude du rôle des populations lymphocytaires T et B et des macrophages, les interactions entre les cellules du greffon et de l'hôte et entre les diverses sous-populations qui entraînent soit la prolifération irréversible des cellules du donneur soit un état de tolérance avec chimérisme.

Les tentatives de contrôle de la GvH cherchent à éliminer les cellules immunocompétentes du greffon par des moyens immunologiques, mécaniques ou biochimiques.

La GvH, en diminuant l'immunité de l'hôte, aggrave les risques infectieux et favorise les processus autoimmunitaires et carcinogénétiques.

Cinq malades atteints de DICS à Paris et à Lyon ont présenté une GvH après transplantation de moëlle osseuse et de tissus fœtaux ou après transfusion de sang irradié ou passage materno-fœtal. Ces observations sont discutées et les problèmes intéressant les greffés de moëlle osseuse dans les DICS sont étudiés à partir des données de la littérature.

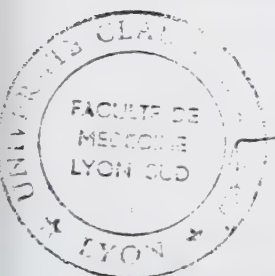
Il en ressort l'importance essentielle de l'histocompatibilité qui doit être parfaite pour permettre une reconstitution immunitaire complète sans risque de GvH sévère. En l'absence de donneur compatible, les greffes de tissus fœtaux, foie et thymus, peuvent être tentées mais leur résultat est beaucoup plus aléatoire. Les complications infectieuses sont très souvent associées à la GvH, l'une favorisant l'autre et vice versa.

A côté de la GvH aiguë, dont les signes cliniques, biologiques et histologiques sont maintenant bien classifiés, on observe de plus en plus de formes chimiques du fait de la survie prolongée des malades.

Le traitement de la GvH est décevant, ce qui impose de se placer dans les meilleures conditions possibles pour l'éviter.

Le Président de la Thèse
(Nom et signature)

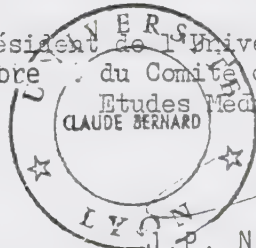
Vu, Le Doyen de la Faculté
de Médecine Lyon Sud



Professeur J. NORMAND

Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le **6 MARS 1979**

Pour Le Président de l'Université Claude Bernard
Un membre du Comité de Coordination des
Etudes Médicales



J.P. NEIDHARDT

BIBLIOGRAPHIE

1. ABUAF N., HALLE-PANNENKO D., MATHE G.
Graft-versus-host reaction. Influence of genetic background in donor-recipients pairs incompatible for major histocompatibility. Transplantation, 1977, 24(1), 74
2. ALTER B.J., SCHENDEL D.J., BACH M.L., BACH F.H., KLEIN J., STIMPFLING J.H.
Cell-mediated lymphocytosis. Importance of serologically defined H2 regions. J.Exp.Med., 1973, 137, 1303
3. ARGYRIS B.F.
The role of macrophages, thymus- and bone marrow-derived cells in the graft-versus-host reaction. Transplantation, 1974, 17, 387-391
4. ASANTILA T., SORVARI T., HIRVONEN T., TOIVANEN P.
Xenogeneic reactivity of human fetal lymphocytes. J.Immunol., 1973, 111, 984-987
5. ATKINS R.C., FORD W.I.
The effect of lymphocytes and serum from tolerant rats on the graft-versus-host activity of normal lymphocytes. Transplantation, 1972, 13(4), 442
6. ATKINS R.C., FORD W.C.
Early cellular events in a systemic graft-versus-host reaction. I. The migration of responding and non-responding donor lymphocytes. J.Exp.Med., 1975, 141(3), 664-680
7. AUERBACH R., SHALABY M.R.
Graft-versus-host reaction in tissue culture. J.Exp.Med., 1973, 138(6), 1506-1520
8. AXELSSON J.A.
Studies on a systemic xenogeneic graft-versus-host reaction model in newborn mice. Transplantation, 1976, 22(4), 349-359
9. BABU U.M., SABBADINI E.
Regulation of cell-mediated cytotoxicity. III. Synergism of cortico-resistant with anti-thymocytes serum-resistant splenic T cells in the generation of cytotoxic lymphocytes in graft-versus-host reactions. J.Immunol., 1977, 119(2), 781-785

10. BACH F.H., ALBERTINI R.J., JOLL P., ANDERSON J.L., BORTIN M.M.
Bone marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome.
Lancet, 1968, 2, 1364-1365
11. BACH F.H., AMOS D.B.
Hu1 : Major histocompatibility locus in man.
Science, 1967, 156, 1506-1508
12. BACH F.H., BACH M.L., SONDEL P.M.
Differential function of major histocompatibility complex antigens in T-lymphocyte activation.
Nature, 1976, 259, 273-281
13. BACH M.L., JARRET-TOTH E., BENICKE C., SHIH C.Y., VALENTINE E., ALTER B.J., BACH F.H.
Primed lymphocyte typing in the assay of HLA D region disparity.
Transplant.Proc., 1977, 9(1), 405-409
14. BACH F.H., VALENTINE E.A., ALTER B.J., SVEJGAARD A., THOMSEN M.
Typing for HLA-D : primed LD typing and homozygous typing cells.
Tissue Antigens, 1976, 8, 151-155
15. BACH F.H., WIDMER M.B., BACH M.L., KLEIN J.
Serologically defined and lymphocyte-defined components of the major histocompatibility complex in the mouse.
J.Exp.Med., 1972, 136, 1430-1444
16. BALLOW M., DAY N.K., GOOD R.A.
Depletion of complement during graft-versus-host reaction in a severe combined immunodeficiency patient after receiving a mismatched marrow transplant.
Transplantation, 1973, 16(4), 380
17. BELLGRAU D., WILSON D.B.
Immunological studies of T-cell receptors.
I. Specifically induced resistance to graft-versus-host disease in rats mediated by host T-cell immunity to alloreactive parental T cells.
J.Exp.Med., 1978, 148 (1), 103-114
18. BENACERRAF B., VATZ D.H.
The nature and function of histocompatibility-linked immune response genes.
Immunogenetics and Immunodeficiency, B.Benacerraf édit., 117-177

19. BENACERRAF B., McDEVITT H.O.
Histocompatibility-linked immune response genes.
Science, 1972, 175, 273-279
20. BITTER-SUERMAN H.
Different ways of using graft-versus-host reactivities to achieve acceptance of rat spleen allografts in the same donor-recipient pairing.
Transplantation, 1974, 18(6), 515
21. BLOMGREN H.
Synergism between thymocytes and lymph node cells in the graft versus-host response. Effect of cortisone treatment of the thymus cell donor.
J.Immunol., 1973, 110(1), 144-147
22. BLOMGREN H., ANDERSSON B.
Inhibition of erythroid cell growth in irradiated mice by allogeneic lymphoid cells: a quantitative method for graft-versus-host reactivity of lymphoid cells.
Cell.Immunol., 1972, 3(2), 318-325
23. BLOMGREN H., JACOBSSON H.
Interaction between thymocytes and lymph-node cells in the graft-versus-host response: evidence for a synergistic and an antagonistic activity mediated by mouse thymocytes.
Cell.Immunol., 1974, 12, 296-308
24. BOMFORD R. SHAND F.L., CHRISTIE G.H.
Observations on the mechanism of antitumour resistance induced by the graft-versus-host reaction.
Transplantation, 1975, 20(5), 433-435
25. BORTIN M.M., RIMM A.A.
Seventh report of the International Bone Marrow Transplant Registry.
Severe combined immunodeficiency disease. Characterization of the disease and results of transplantation.
J.A.M.A., 1977, 238(7), 591-600
26. BRENT L., MEDAWAR P.B.
Cellular immunity and homograft reaction.
Br.Med.Bull., 1967, 23, 55
27. BUCKLEY R.H.
Bone marrow and thymus transplantation in ataxia telangiectasia. Immunodeficiency in man and animals. Birth defects: original articles series, 1975, XI, 421-424.
The National Foundation, March of Dimes, Demower edit., Sunderland (Mass.)

28. BUCKLEY R.H., AMOS D.B., KREMER W.B., STICKEL D.L.
Incompatible bone marrow transplantation in lymphopenic immunologic deficiency.
New Engl.J.Med., 1971, 285, 1035-1042
29. BUCKLEY R.H., LUCAS Z.J., HATTLER B.G., ZMIJEWSKI C.M., AMOS D.B.
Defective cellular immunity associated with chronic mucocutaneous moniliasis and recurrent staphylococcus botryomycosis. Immunological reconstitution by allogeneic bone marrow.
Clin.Exp.Immunol., 1968, 3, 153-159
30. BUCKLEY R.H., WHISNANT J.K., SCHIFF R.I., GILBERTSEN R.B., HUANG A.T., PLATT M.S.
Correction of severe combined immunodeficiency by fetal liver cells.
New Engl.J.Med., 1976, 294, 1076-1081
31. BURNET F.M., BOYER G.S.
The chorio-allantoic lesion in Simonsen phenomena.
J.Path.Bact., 1961, 81, 141
32. CANTOR A.
The effects of anti-thêta antiserum upon graft-versus-host activity of spleen and lymph node cells.
Cell.Immunol., 1972, 3(3), 461-469
33. CANTOR H., ASOFSKY R.
Synergy among lymphoid cells mediating the graft-versus-host response. III. Evidence for interaction between two types of thymus-derived cells.
J.Exp.Med., 1972, 135(4), 764-779
34. CANTOR H., BOYSE E.A.
Functional subclasses of T-lymphocytes bearing different Ly antigens.
I. The generation of functionally distinct T-cell subclasses is a differentiative process independent of antigen.
J.Exp.Med., 1975, 141, 1376-1389
II. Cooperation between subclasses of Ly+ cells in the generation of killer activity.
J.Exp.Med., 1975, 141, 1390-1399
35. CARNAUD C., MARKOWICZ O., TRAININ N.
The influence of a graft-versus-host reaction on the incidence of metastases after tumor transplantation.
Cell.Immunol., 1974, 14(1), 87

36. CARR M.C., STITES D.P., FUDENBERG H.H.
Dissociation of responses to phytohaemagglutinin and adult allogeneic lymphocytes in human foetal lymphoid tissues.
Nature, 1973, 241 NB, 279-281
37. CAUCHI M.N., DAWSON K.B.
Serum-mediated inhibition of graft-versus-host reaction.
J.Exp.Med., 1975, 142(1), 248-252
38. CHEEVER M.A. EINSTEIN A.B., KEMPF R.A., FEFER A.
Reduction of fatal graft-versus-host disease by ³H-thymidine suicide of donor cells cultured with host cells.
Transplantation, 1977, 23(4), 299-302
39. CHISHOLM P.M., FORD W.L.
Selection of antigen-specific cells by adherence to allogeneic cell monolayers: cytolytic activity, graft-versus-host activity and numbers of adherent and non-adherent cells.
Eur.J.Immunol., 1978, 8(6), 438-445
40. CLARK E.A., HILDEMAN W.H.
Genetics of graft-versus-host reaction. I. Production of splenomegaly and mortality in mice disparate at H₂I subregions.
Immunogenetics, 1977, 4(3), 281-293
41. CLARCK E.A., HILDEMAN W.H.
Genetics of graft-versus-host reaction (GVHR). II. Interallelic effects and regulation of GVHR by antirecipient alloantibodies.
Immunogenetics, 1977, 5(4), 309-324
42. CORNELIUS E.A.
Induction of both host- and donor-type tumors as a result of the graft-versus-host reaction.
Transplantation, 1972, 13(6), 509-591
43. CORNELIUS E.A., APONTE L.J.
S_e x-linked abrogation of the graft-versus-host reaction.
Transplantation, 1974, 17(1), 128-131
44. CRAMER D.V., DAVIS B.K., SHONNARD J.W., GILL III T.J.
The graft-versus-host reactivity in AgB/MLR disparate strain of rats.
Transplantation, 1977, 23(6), 498-503
45. CROSS S.S., MORSE III H.C., ASOFSKY R.
Neonatal infection with mouse thymic virus. Differential effects on T cells mediating the graft-versus-host reaction.
J.Immunol., 1976, 117(2), 635-638

46. DAUSSET J.
Kinetics and specificity of the secondary MLR and CML.
Transplant.Proc., 1976, 8(3), 441-447
47. DAUSSET J., LEGRAND L., LEPAGE U.
Le système Ly-Li, un nouveau locus du complexe HLA
Nouv.Presse Med., 1977, 6, 2121-2131
48. DEL GUERCIO P., THOBIE N., POIRIER M.F.
Features of the primary immune response to dinitrophenyl
in mice undergoing a graft-versus-host reaction.
49. DEMPSTER W.J.
Kidney homotransplantation.
Br.J.Surg., 1953, 40, 447-465
50. DEXTER T.M., MOORE M.A.S., SHERIDAN A.P.C.
Maintenance of hemopoietic stem cells and production of
differentiated progeny in allogeneic and semiallogeneic bone
marrow chimeras in vitro.
J.Exp.Med., 1977, 145, 1612-1616
51. DICKE K.A., SCHAEFER U.W., VAN BEKKUM D.W.
The use of stem cell concentrates as bone marrow grafts
in man.
Transplant.Proc., 1973, 5(1), 909-912
52. DISCHINO M.
Déficit immunitaire combiné sévère avec déficit en adénosine
déaminase. Reconstitution immunologique après greffe médul-
laire, à propos d'un cas, avec un recul de deux ans.
Thèse Médecine, Lyon, 1976
53. DOWLING J.N., WU B.C., ARMSTRONG J.A., HO M.
Enhancement of murine cytomegalovirus during graft-versus-host
reaction.
J.Infect.Dis., 1977, 135(6), 990-994
54. DRELL D.W., WEGMANN T.G.
Graft-versus-host potential of long-term H₂-tolerant para-
biosed mice.
Transplant.Proc., 1977, 9(1), 927-930
55. DROEGE W., MAYOR K.
Graft-versus-host reactivity and inhibitory serum factors in
allograft-tolerant chickens.
Transplantation, 1975, 19(6), 517-520

56. EL-ARINI M.O., OSOBA D.
Physical properties of mouse spleen cells involved in the mixed leukocyte reaction and graft-versus-host disease.
J.Immunol., 1973, 110(6), 1476-1484
57. ELFENBEIN G.J., ANDERSON P.N., HUMPHREY R.L.,
MULLINS G.M., SENSENBRENNER L.L., WANDS J.R.,
SANTOS G.W.
Immune system reconstitution following allogeneic bone marrow transplantation in man: a multiparameter analysis.
Transplant.Proc., 1976, 8(4), 641-646
58. ELIE R., BROUSSEAU P., CHAPUT J.
Rôle des cellules adhérentes dans l'immunosuppression induite par la réaction du greffon contre l'hôte.
Ann.Immunol., 1977, 128c, 25-28
59. ELIE R., LAPP W.S.
Graft-versus-host induced immunosuppression; depressed T cell helper function in vitro.
Cell.Immunol., 1976, 21, 31-39
60. ELKINS W.L.
Cellular immunology and the pathogenesis of graft-versus-host reactions.
Prog.Allergy, 1971, 15, 78-187
61. ELKINS W.L.
Correlation of graft-versus-host mortality and positive CML assay in the mouse
Transplant.Proc., 1976, 8(3), 343-347
62. ELKINS W.L.
Effector mechanisms and graft-versus-host disease.
Transplant.Proc., 1978, 10(1), 15-17
63. ELVES R.W.
The impairment of graft-versus-host reaction by immunization of F1 hybrids with low doses of parental cells.
Transplantation, 1973, 16(5), 403-407
64. FENYK Jr J.R., SMITH C.M., WARKENTIN P.I., KRIVIT W.,
GOLTZ R.W., NEELY J.E., NESBIT M.E., RAMSAY N.,
COCCIA P.F., KERSEY J.H.
Scleroderma graft-versus-host disease limited to an area of measles exanthem.
Lancet, 1978, 8062 i, 472
65. FERSTENSTEIN H.
The Mls system.
Transplant.Proc., 1976, 8(3), 339-342

66. FIALKOW P.J., GILCHRIST C., ALLISON A.D.
Acute immunity in chronic graft-versus-host disease.
Clin.Exp.Immunol., 1973, 13, 479-486
67. FORD W.L., BURR W., SIMONSEN M.
A lymph node weight assay for the graft-versus-host activity
of rat lymphoid cells.
Transplantation, 1970, 10(3), 258-266
68. FORD J.M., LUCEY J.J., CULLEN M.H., TOBIAS J.S.,
LISTER T.A.
Fatal graft-versus-host disease following transfusion of
granulocytes from normal donors.
Lancet, 1976, ii, 1167-1169
69. FORD W.L., SIRMONDS S.J., ATKINS R.C.
Early cellular events in a systemic graft-versus-host reaction.
II. Autoradiographic estimates of the frequency of donor lymphocytes which responds to each Ag-B- determined antigenic complex.
J.Exp.Med., 1975, 141(3), 681-696
70. FRADELIZI D., DAUSSET J.
Mixed lymphocyte reactivity of human lymphocytes primed
in vitro.
I. Secondary response to allogeneic lymphocytes.
Eur.J.Immunol., 1975, 5, 295-301
71. FRAPPAT P., COUDERC P., MARCHAL A., ROSSIENQ A.M.
TACHVEA D., DECHELETTE E.
Les réactions greffon-contre-hôte au cours de déficits immunitaires combinés primitifs de l'enfant. Deux nouvelles observations.
Sem.Hôp.Paris, 1974, 50, 1401
72. FUNG K.Y., SABBADINI E.
Cytotoxicity in graf-versus-host reaction. II.Lysis of target cells of parental genotype by F1 hybrid macrophages.
Transplantation, 1976, 22(5), 449-454
73. GALE R.P., OPELZ G.
Immunologic and clinical properties in human bone marrow transplantation.
Transplant.Proc., 1978, 10(1), 265-268
74. GALLAGHER M.T., HARROD F., KULKARNI S.S.,
TRENTIN J.J.
Effect on GVH disease of in vitro donor cell pretreatment with rabbit antisera against various mouse lymphoid tissues.
Transplant.Proc., 1977, 9(1), 1045-1047

75. CARCIA-GIRALT E., MORALES V.H., LASALVIA E., MATHE G.
Suppression of graft-versus-host reaction by a spleen extract.
J.Immunol., 1972, 109, 878-880
76. GARRET T.J., WOOD RUFF J.M., ASCENSAO J.L.A., KOZINER B., REICH L.M., CHAGANTI R.S.K., GOOD R.A., HANSEN J.A.
Exacerbation of GVHD following repeated infusion of immuno-competent donor cells.
Transplantation, 1977, 23(5), 448-451
77. GENGOZIAN N., CONGDON C.C.
Immunological memory in radiation chimeras.
Transplantation, 1973, 16(1), 32-40
78. GENGOZIAN N., GONGDON C.C., ALLEN E.A., TOYA R.E.
Immune status of allogeneic radiation chimeras.
Transplant.Proc., 1971, 3, 434-436
79. GENGOZIAN N., URSO P.
Status of T and B cell cooperation in radiation chimeras : evidence for a suppressor effect.
Transplant.Proc., 1976, 8(4), 631-635
80. GENIN C., TOURAINE J.L., TRAEGER J.
Déficits enzymatiques et déficits immunitaires lymphocytaires.
Lyon Méd., 1975, 234(19), 643-648
81. GERBER N.L., HARDIN J.A., CHUSED T.M., STEINBERG A.D.
Loss with age in NZB/W mice of thymic suppressor cells in the graft-versus-host reaction.
J.Immunol., 1974, 113(5), 1618-1625
82. GERZHON B.K., LANCE E.M., KONDO K.
Immunoregulatory role of spleen localizing thymocytes.
J.Immunol., 1974, 112, 546-554
83. GHNASSIA J.C., VERON M., DUCLUZEAU R., RAIBAUD P.
Gnotobiotic care in pediatrics. Germ free delivery and decontaminated infants.
Path.Biol., 1978, 26(1), 58-59
84. GLUCKSBERG H., FEFER A.
Chemotherapy of established graft-versus-host disease in mice.
Transplantation, 1972, 13(3), 300-305

85. GLUCKSBERG H., STORB R., FEFER A., BUCKNER C.D.,
NEIMAN P.E., CLIFT R.A., LERNER K.G., THOMAS E.D.
Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human
recipients of marrow from HLA-matched sibling donors.
Transplantation, 1974, 18(4), 295-304
86. GLUCKMAN E., ANDERSEN E., LEPAGE V., DAUSSET J.
Non-HLA lymphocytotoxic antibodies during GVHD after bone
marrow transplantation (BMT).
Transplant.Proc., 1977, 9(1), 761-763
87. GLUCKMAN E., DEVERGIE A., MARTY M., BUSSEL A.,
BOIRON M., BERNARD J.
Treatment of GVH with ATG.
Path.Biol., 1978, 26(1), 51
88. GOLDBLUM R., PILLARISETTY R., DAUPHINEE M.J.,
TALAL N.
Acceleration of autoimmunity in NZB/NZW F1 mice by
graft-versus-host disease.
Clin.Exp.Immunol., 1975, 19(2), 377
89. GOLDMANN S.F.
Selection of related and related bone marrow donors.
Transplant.Proc., 1977, 9(1), 507-511
90. GOLDSTEIN A.L., GUHA A., KATZ M.M., HARDY M.A., WHITE A.
Purification and biological activity of thymosin, a hormone of
the thymus gland.
Proc.Nat.Acad.Sci.USA, 1972, 69, 1800-1803
91. GOOD R.A., BACH F.H.
Bone marrow and thymus transplants: cellular engineering
to correct primary immunodeficiency.
Clin.Immunobiol., F.H.Bach, R.A.Good eds, Acad.Press,
1974, Vol.2, 65-114
92. GRATWHOL A.A., MOUTZOPOULOS H.M., CHUSED T.M.,
AKIZUKI M., WOLF R.O., SWEET J.B., DEISSEROTH A.B.
Sjögren-type syndrome after allogeneic bone-marrow trans-
plantation.
Ann.Intern.Med., 1977, 87, 703-706
93. GRIFFIN W.S.T., HEAD J.R., WOODWARD D.R., CARROL C.
Graft-versus-host disease impairs cerebellar growth.
Nature, 1978, 275(5678), 315-317
94. GRISCELLI C., DURANDY A., BALLEET J.J., PRIEUR A.M.,
HORS J.
T and B cell chimerism in two patients with severe combined
immunodeficiency (SCID) after transplantation
Transplant.Proc., 1977, 9(1), 171-175

95. GROGAN T.M., BROUGHTON D.D., BOYLE W.F.
Graft-versus-host reaction (GVHR).
Arch.Pathol., 1975, 99(6), 330-334
96. GRUSHKA M., LAPP W.S.
Effect of lymphoid tissue transplants on the intensity of an
existing graft-versus-host reaction
Transplantation, 1974, 17(2), 157-163
97. HALLE-PANNENKO O., ABUAF W., MATHE G.
Use of soluble histocompatibility antigen(s) in the control of
transplantation reactions: possible dissociation of the roles of
H2 and non H2 antigens in the prevention of mortality induced
by graft-versus-host reaction.
Transplant.Proc., 1976, 8(2), 161-172
98. HALLE-PANNENKO O., MARTYRE M.C., MATHE G.
Prevention of graft-versus-host reaction by donor pretreatment
with soluble H2 antigens.
Transplantation, 1971, 11, 414-417
99. HAMMERLING U., CHIN A.F., ABBOTT J.
Ontogeny of murine B lymphocytes: sequence of B-cell differentiation from surface-immunoglobulin-negative precursors to plasma cells.
Proc.Nat.Acad.Sci.(Wash.), 1976, 93, 2008
100. HANSEN J.A., O'REILLY R.J., GOOD R.A., DUPONT B.
Relevance of major human histocompatibility determinants in
clinical bone marrow transplantation.
Transplant.Proc., 1976, 8(4), 581-589
101. HAY J.B., HERON I., POSKITT D., CAHILL R.N.P., TRNKA Z.
Hemodynamics of graft-versus-host reactions in the rat lymph
node.
Transplantation, 1978, 26(1), 65-67
102. HELLSTROM I., HELLSTROM V.E., TRENTIN J.J.
Cellular immunity and blocking serum activity in chimeric mice.
Cell.Immunol., 1973, 7, 73-84
103. HENRY V.
Some ultrastructural aspects of bone marrow transplantation:
hit her to unrecognized manifestations of GVHR involving
heart, and polyoma virus infection in two children.
Path.Biol., 1978, 26(1), 55-56
104. HONG R., SCHULTE-WISSERMANN A., HOROWITZ S.,
BORZY M., FINLAY J.
Cultured thymic epithelium (CTE) in severe combined immuno-
deficiency.
Transplant.Proc., 1978, 10(1), 201-102

105. HOOD A.F., SOTER N.A., RAPPEPORT J., GIGLI I.
Graft-versus-host reaction : cutaneous manifestations following bone marrow transplantation.
Arch.Dermatol., 1977, 113(8), 1087-1091
106. HOWARD J.G.
Changes in the activity of reticulo-endothelial system following the injection of parental spleen cells into F1 hybrid mice.
Br.J.Exp.Pathol., 1961, 42, 72
107. HOWE M., BERMAN L., COHEN L.
Relationship between proliferative and effector phases of the mixed lymphocyte reaction and graft-versus-host reaction.
J.Immunol., 1973, 111(4), 1243-1249
108. HUBER B., PENA-MARTINEZ J., FESTENSTEIN H.
Spleen cell transplantation in mice: influence of non-H2-M locus on graft-versus-host and host-versus-graft reactions.
Transplant.Proc., 1973, 5(4), 1373-1375
109. HUMPHREY D.M., FITCH F.W., COPPLESON L.W.
Synergy of anti-host antiserum with donor spleen cells in the graft-versus-host reaction.
Transplantation, 1972, 13(2), 77-83
110. IKEHARA S., HAMASHIMA Y., MASUDA T.
Immunological restoration of both thymectomized and athymic nude mice by a thymus factor.
Nature, 1975, 258, 335-337
111. JOSE D.G., STUTMAN O., GOOD R.A.
Inhibition of graft-versus-host reactions in mice by host-directed antibody. Effect of serum dose and immunoglobulin subclass.
Transplantation, 1974, 17(2), 211
112. KEAST D.
Role of bacterial endotoxin in the graft-versus-host syndrome.
J.Infect.Dis., 1973, 128, 5104
113. KERCKHAERT J.A.M., BENNER R., WILLERS J.M.
Cells involved in the graft-versus-host reaction in vitro.
Immunology, 1973, 25(1), 103-110
114. KIGER N., FLORENTIN I., MATHE G.
Some effects of a partially purified lymphocyte-inhibiting factor from calf thymus.
Transplantation, 1972, 14(4), 448-454

115. KIGER N., FLORENTIN I., MATHE G.
Inhibition of graft-versus-host reaction by preincubation of the graft with a thymic extract (lymphocyte chalone).
Transplantation, 1973, 16(5), 393-397
116. KISHIMOTO S.
Immune response in aged mice. Change of cell-mediated immunity with aging.
Transplantation, 1973, 15, 455-493
117. KLEIN J.
Relative importance of H2 regions in the development of graft-versus-host reaction.
Transplant.Proc., 1976, 8(3), 335-338
118. KLEIN J.
Antigen and receptors involved in bone marrow transplantation.
Transplant.Proc., 1978, 10(1), 5-9
119. KLEIN J., CHIANG C.L.
Ability of H2 regions to induce graft-versus-host disease.
J.Immunol., 1976, 117(3), 736-340
120. KOLBE H.J., STORB R., GRAHAM T.C., KOLB H., THOMAS E.D.
Antithymocyte serum and methotescate for control of graft-versus-host disease in dog.
Transplantation, 1973, 16(1), 17-23
121. KOLB H.J., WUNDISCH G.F., BENDER C.H., RODT H., THIEL E., GROSSE-WILDE K., THIERFELDER S.
Chronic graft-versus-host disease (GVHD).
Path.Biol., 1978, 26(1), 52
122. KONETZKI W.S., STREILEIN J.W.
Graft-versus-host reactions within the thyroid gland may evoke peri passer autoimmune thyroiditis.
Transplantation, 1978, 25(5), 240-243
123. KREEFTENBERG J.G., LEERLING M.F., GELEIJNSE M.E.M. KRUIJT B.C., NAGEL J., RUITENBERG E.J.
Comparative studies with anti human thymocyte globulin preparation produced in different animal species.
(Non publié)
124. KRUEGER G.R.F., GRAW R.G., ROGENTINE G.N., DARROW II C.C., NEEFE J.R., LUETZELER J.
Pathology of modified graft-versus-host disease in bone marrow allografted monkeys treated with antilymphocyte serum.
Blut, 1975, 30(1), 19-30

125. LAFFERTY K.J., TALMAGE D.W.
Theory of allogeneic reactivity and its relevance to trans-
plantation biology.
Transplant.Proc., 1976, 8(3), 349-353
126. LAWLEY J.J., PECK G.L., MOUTSOPOULOS H.M.,
GRATWOHL A.A., DEISSEROTH A.B.
Scleroderma, Sjögern-like syndrome and chronic graft-
versus-host disease.
Ann.Intern.Med., 1977, 87(6), 707
127. LEHMAN D.H., WILSON C.B., DIXON F.J.
Increased survival times of New Zealand hybrid mice immuno-
suppressed by graft-versus-host reactions.
Clin.Exp.Immunol., 1976, 25(2), 297-302
128. LERNER K.G., LAO G.F., STORB R., BUCKNER C.D.,
CLIFT R.A., THOMAS E.D.
Histopathology of graft-versus-host reaction (GVHR) in
human recipients of marrow from HLA-matched sibling
donors.
Transplant.Proc., 1974, 6(4), 367-371
129. LEVY J.A., DATTA S.K., SCHWARTZ R.S.
Recovery of xenotropic virus but not ecotropic virus during
graft-versus-host reaction in mice.
Clin.Immunol.Immunopathol., 1977, 7(2), 262-268
130. LIEGEOIS A., ESCOURBOV J., OUVRE E., CHARREIRE J.
Microchimerism: a stable state of low-ratio proliferation of
allogeneic bone marrow.
Transplant.Proc., 1977, 9(1), 273-276
131. LILLIEHOOK B., BLOMGREN H.
Graft-versus-host response, measured by splenomegaly assay
by populations of allosensitized mouse lymphocytes.
Cell.Immunol., 1976, 23(2), 203-210
132. LINDHOLM L., RYDBERG L., STRANNEGARD O.
Development of host plasma cells during graft-versus-host
reactions in mice.
Eur.J.Immunol., 1973, 3, 511-515
133. LIPSKY J.L., ANDERSON N.D., LIETMAN P.S.
Suppression of graft-versus-host reactions by D and L-
chloramphenicol.
Cell.Immunol., 1976, 23(2), 278-282

134. LIVNAT S., COHEN I.R.
Recruitment of effector lymphocytes by initiator lymphocytes.
Recruited lymphocytes are immunospecific and include graft-versus-host reactive lymphocytes.
J.Immunol., 1976, 117 (), 614-619
135. LIVNAT S., KLEIN J., BACH F.H.
Graft-versus-host reaction in strain of mice identical for H2K and H2D antigens.
Nature, 1973, 243, 42-44
136. LOCHTE H.L. Jr, LEVY A.S., GUENTHER D.M., THOMAS E.D., FERREBEE J.W.
Prevention of delayed foreign marrow reaction in lethally irradiated mice by early administration of methotrescate.
Nature, 1962, 196, 1110-1111
137. LONAI P., ELIMAZ A., WEKERLE H., FELDMAN M.
Specific depletion of GVH reactivity of mouse lymphocytes by adsorption on allogeneic fibroblast monolayers.
Transplant.Proc., 1973, 5(1), 857-859
138. LOWENBERG B., DICKE K.A., WAN BEKKUM D.W., DOOREN L.J.
Quantitative aspects of fetal liver cell transplantation in animals and man.
Transplant.Proc., 1976, 8(4), 527-531
139. LYDYARD P.M., IVANYI J.
The role of opsonization in antithymocyte globulin-induced suppression of graft-versus-host reaction in chick embryos.
Transplantation, 1974, 17, 400-404
140. MAC DONALD T.T., CARTER P.B.
Mouse Peyer's patches contain T cells capable of inducing the graft-versus-host reaction (GVHR).
Transplantation, 1978, 26(3), 162-165
141. Mc KEARN T.J., HAMADA Y., STUART F.P., FITCH F.W.
Anti-receptor antibody and resistance to graft-versus-host disease.
Nature, 1974, 251(5426), 648-650
142. Mc MASTER R., LEVY J.G.
Immunosuppression of normal lymphoid cells by serum from mice undergoing chronic graft-versus-host disease.
J.Immunol., 1975, 115(5), 1400-1403

143. MAGE M.G., McHUGH L.L.
Retention of graft-versus-host activity in non-adherent spleen cells after depletion of cytotoxic activity by incubation on allogeneic target cells.
J.Immunol., 1973, 111(2), 652
144. MAGE M.G., McHUGH L.L.
Specific partial deletion of graft-versus-host activity by incubation and centrifugation of mouse spleen cells on allogeneic spleen cell monolayers.
J.Immunol., 1975, 115, 911-913
145. MAGE M.G., McHUGH L.L., ROTHSTEIN T.L.
Separation of graft-versus-host antigen-reactive cells in vitro.
Transplant.Proc., 1976, 8(3), 399-401
146. MARKWICH J.R., BARNES R.M.R., PEGRUM G.D.
Allogeneic cell interactions in the rat. I. Changes in the rate of cell proliferation during local graft-versus-host and host-versus-graft reactions.
Cell.Immunol., 1977, 32(1), 52-59
147. MATHE G., SCHWARZENBERG L., HALLE-PANENKO O., ABUAF N., POUILLART P.
Of mice and men in bone marrow transplantation.
Transplant.Proc., 1977, 9 (1), 155-168
148. MATHE G., SCHWARZENBERG L., KIGER N., FLORENTIN I., HALLE-PANENKO O., GARCIA-GIRALT E.
Bone marrow transplantation for aplasias and leukemia.
Clin.Immunobiol., F.H.Bach, R.A. Good eds, Acad.Press, 1974, Vol.2, 52-60
149. MATOSSIAN-ROGERS A., FESTENSTEIN H.
Modulation of GVHR and cell-mediated cytotoxicity in the mouse
Transplant.Proc., 1978, 10(1), 11-13
150. MILLER M.E.
Graft-versus-host reactions in men with special reference to thymic dysplasia.
in "Immunologic Deficiency Diseases in Man", R.A. Good, D.Bergsma eds, Birth Defect Original Article Series, National Foundation Press, New York, 1968, Vol.4, 257-263
151. MILLER J., PIERCE J.C., MARTINEZ C., GOOD R.A.
An assay of graft-host interaction across strong and weak histocompatibility-barriers in mice.
J.Exp.Med., 1963, 117, 863

152. MIYAMOTO M., YAMASHITA A., YAMAMURA Y.
Male-specific suppression of local graft-versus-host reaction by preimmunization of F1 hybrid female rats with male-specific (H-Y) antigens.
Transplantation, 1977, 24(1), 86-88
153. MOORHEAD J.W.
Subpopulations of mouse T-lymphocytes. II. Suppression of graft-versus-host reaction by naturally proliferating splenic T cells.
Eur.J.Immunol., 1978, 8(3), 163-167
154. MORSE III H.C., ASOFSKY R.
Effect of antithymocyte serum on lymph node cells participating in the graft-versus-host-reaction.
Cell.Immunol., 1976, 14(1), 69-79
155. MORSE H.C., HARRISSON M.R., ASOFSKY R.
Graft-versus-host reactions in reciprocal hybrid mice. I.Dissociation of T-cell activities in the mixed lymphocyte reaction and two graft-versus-host assays.
J.Exp.Med., 1974, 139, 721-731
156. MORSE III H. C., PASANEN V.J., ASOFSKY R.
Differential effects of alloimmunization on T cells mediating graft-versus-host splenomegaly orthoallogeneic effect in F1 mice.
J.Immunol., 1977, 118(2), 574-577
157. MOSIER D.E., TIGELAAR R.E., COHEN P.L.
Ontogeny of in vitro correlates of graft-versus-host reactions.
Transplant.Proc., 1976, 8(3), 371-374
158. MULLER-RUCHHOLTZ W., WOTTGE H.V., KUHLENCORDT M., WULFF J.
Characterization of long standing specific unresponsiveness in adult recipients of strongly histoincompatible hemopoietic stem cells.
Transplant.Proc., 1977, 9(1), 901-905
159. MUELLER-RUCHHOLTZ W., WOTTGE H.V., MULLER-HERMELINK H.K.
Bone marrow transplantation in rats across strong histocompatibility barriers by selective elimination of lymphoid cells in donor marrow.
Transplant.Proc., 1976, 8(4), 537-546
160. MULLER-RUCHHOLTZ W., WOTTGE H.V., MULLER-HERMELINK H.K.
Modulation of immune reactions by antilymphocyte serum.
Transplant.Proc., 1978, 10(1), 23-29

161. MURAOKA S., NOMOTO K., MIYAKE T., IMADA Y.,
TAKEYA K.
Graft-versus-host reaction-like phenomenon induced by BCG
in mice lethally irradiated and transferred with syngeneic
bone marrow cells.
Cell.Immunol., 1977, 29(2), 312-321

162. MURPHY J.B.
The effect of adult chicken organ graft on the chick embryo.
J.Exp.Med., 1916, 24, 1-5

163. NEZELOF C., SOULIER J.P., GRISCELLI C., ROYER P.
Les dépôts stellaires de fibrine dans la moëlle osseuse.
Leur présence et leur signification immunologique dans une
réaction de greffon contre l'hôte observée dans un déficit
immunitaire primitif.
Nouv.Rev.Fr.Hématol., 1974, 14(5), 641-652

164. NOEL D.R., WITHERSPOON R.P., STORBE R., ATKINSON
K., DONEY K., MICKELSON E.M., OCHS H.D., WARREN
R.P., WEIDEN P.L., THOMAS E.D.
Does graft-versus-host disease influence tempo of immu-
nologic recovery after allogeneic human marrow transplanta-
tion. Observation on 56 long-term survivors.
Blood, 1978, 51(6), 1087

165. NORIN A.J., EMESON E.E.
Effects of restoring lethally irradiated mice with anti-thy1-2
treated bone marrow: graft-versus-host, host-versus-graft
and mitogen activity.
J.Immunol., 1978, 120(3), 754-758

166. O'REILLY R.J., PAHWA R., DUPONT B., GOOD R.A.
Severe combined immunodeficiency: transplantation apprao-
che for patients lacking an HLA genotypically identical sibling.
Transplant.Proc., 1978, 10(1), 187-199

167. OSBORNE Jr D.P., KATZ D.H.
The allogeneic effect on tumor growth. I. Inhibition of a murine
plasmocytoma MOPC 315 by the graft-versus-host reaction.
J.Immunol., 1977, 118(4), 1441-1448

168. OSBORNE Jr D.P., KATZ D.H.
The allogeneic effect on tumor growth. II. Suppression of
both ascitic and solid MOPC 315 plamocytoma by graft-versus-
host reaction, with pathologic correlation.
J.Immunol., 1977, 118(4), 1449-1455

169. PARK B.H., GOOD R.A., GATE J., BURKE B.
Fatal graft-versus-host reaction following transfusion of
allogeneic blood and plasma in infants with combined immuno-
deficiency disease.
Transplant.Proc., 1974, 6(4), 385-387
170. PARKMAN R., MOSIER D. , UMANSKY I., COCHRAN W.,
CARPENTER C.B., ROSEN F.S.
Graft-versus-host disease after intrauterine and exchange
transfusions for hemolytic disease of the newborn.
New Engl.J.Med., 1974, 390(7), 359-363
171. PARKMAN R., RAPPEPORT J., GEHA R., BELLI J.,
CASSADY R., LEVEY R., NATHAN D.G., ROSEN F.S.
Complete correction of the Wiskott-Aldrich syndrome by
allogeneic bone-marrow transplantation.
N.Engl.J.Med., 1978, 298(17), 921-927
172. PARTHENNAIS E., ELIE R., LAPP W.S.
Soluble factors and the immune response: in vitro studies of
the immunosuppression induced by graft-versus-host reaction
Cell.Immunol., 1974, 13, 164-168
173. PICKEL K., HOFFMANN M.K.
Suppressor T cells arising in mice undergoing a graft-versus-
host response.
J.Immunol., 1977, 118(2), 653-656
174. PICKEL K., HOFFMANN M.K.
The Ly phenotype of suppressor T cells arising in mice
subjected to a graft-versus-host reaction.
J.Exp.Med., 1977, 145(5), 1169-1175
175. POLLARD M., CHANG C.F., SRIVASTAVA K.K.
The role of microflora in development of graft-versus-host
disease.
Transplant.Proc., 1976, 8(4), 533-535
176. POLLARD R.B., MERIGAN T.C.
Perspectives for the control of cytomegalovirus infections
in bone marrow transplant recipients.
Transplant.Proc., 1978, 10(1), 241-245
177. PTAK W., HANCZAKOWSKA M., SKOWRON-CENDRZAK A.
Cytotoxic macrophage in graft-versus-host reaction.
Transplantation, 1975, 19(1), 12-19
178. Report from the ACS/NIH bone marrow transplant registry.
Exp.Hematol., 1975, 3, 149-155

179. RICH R.R., KIRKATRICK C.H., SMITH T.K.
Simultaneous suppression of responses to allogeneic tissue
in vitro and in vivo.
Cell.Immunol., 1972, 5, 190-200
180. RICHIE E.R., GALLAGHER M.T., TRENTIN J.J.
Prevention of graft-versus-host disease by Fab fragments
derived from ALG.
Transplant.Proc., 1973, 5(1), 873-876
181. RICHIE E.R., MONIE H.J., TRENTIN J.J., TAUB R.N.
Inhibition of the graft-versus-host reaction. III. Altered in
vivo distribution of spleen cells pretreated with Fab frag-
ments of antithymocyte globulin.
Transplantation, 1975, 19(2), 115-120
182. RIEGER C.H.L., LUSTIG J.V., HIRSHHORN R.,
ROTHBERG R.M.
Reconstitution of T-cell function in severe combined immuno-
deficiency disease following transplantation of early embryo-
nic liver cells.
J.Pediatr., 1977, 90, 707-712
183. RODEY G.E., BORTIN M.M., BACH F.H., RIMM A.A.
Mixed leukocyte culture reactivity and chronic graft-versus-
host reactions (secondary disease) between allogeneic H2K
mouse strain.
Transplantation, 1974, 17, 84-88
184. RODT H., NETZEL B., NIETHAMMER D., KORBRING M.,
GOTZE D., KOLB K.J., THIEL E., HAAS R.J., FLIEDNER
T.M., THIERFELDER S.
Specific absorbed antithymocyte globulin for incubation treat-
ment in human marrow transplantation.
Transplant.Proc., 1977, 9(1), 187-191
185. RODT H., THIERFELDER S., EULITZ M.
Anti-lymphocyte antibodies and marrow transplantation.
III. Effect of heterologous anti-brain antibodies on acute
secondary disease in mice.
Eur.J.Immunol., 1974, 4, 25-30
186. ROLSTAD B.
The host component of the graft-versus-host reaction. A
study on the popliteal lymph node reaction in the rat.
Transplantation, 1976, 21(2), 117-123
187. ROLSTAD B., FOSSUM S.
The host component of the popliteal lymph node graft-versus-
host reaction. Identification of cells in the node and kinetics
of cell proliferation.
Tissue Antigens, 1977, 9(2), 96-104

188. ROMANO T.J., NOWAKOWSKI M., BLOOM B.R.,
THORBECKE G.J.
Selective viral immunosuppression of graf-versus-host
reaction.
J.Exp.Med., 1977, 145(3), 666-675
189. ROMANO T.J., PONZIO N.M., THORBECKE G.J.
Graft-versus-host reactions in F1 mice induced by parental
lymphoid cells: nature of recruited F1 cells.
J.Immunol., 1976, 116(6), 1618-1623
190. ROTTER V., TRAININ N.
Elimination of suppressor T-cells in mice undergoing a
graft-versus-host reaction expressed by increased response
to polyvinylpyrrolidone (PVP).
Cell.Immunol., 1975, 18(1), 199-209
191. RUBIN B.
Studies on the adsorbability of graft-versus-host reactive
lymphocytes.
Clin.Exp.Immunol., 1975, 20(3), 513-525
192. SALAMAN M.H., WEDDER BURN N., FESTENSTEIN H.,
HUBER B.
Detection of a graf-versus-host reaction between mice com-
patible at the H2 locus.
Transplantation, 1973, 16(1), 29-31
193. SALE G.E., LERNER K.G., BARKER E.A., SHULMAN H.M.,
THOMAS E.D.
The skin biopsy in the diagnosis of acute graft-versus-host
disease in man.
Am.J.Pathol., 1977, 89(3), 621
194. SASPORTES M., FRADELIZI D., NUNEZ-ROLDAN/A.
DAUSSET J.
Close genetic relationships between determinants of the
HLA-D region detected by MLR-I, MLR-II and B-lympho-
cyte serology.
Transplant.Proc., 1978 , 10(1), 57-62
195. SAURAT J.H., GLUCKMAN E.
Lichen-planus like eruption: a marker for chronic graft-versus-
host reaction.
Br.Med.J., 1977, 2 (6100), 1480
196. SCHENMETZLER C., GLUCKMAN E., BUSSEL A.,
REVIRON J.
Indicateurs immunohématologiques des réactions du greffon
contre l'hôte.
Nouv.Rev.Fr.Hématol., 1976, 16(1), 144-146

197. SCHWARTZ R.S., BELDOTTI L.
Malignant lymphomas following allogeneic disease: transition from an immunological to a neoplastic disorder.
Science, 1965, 149, 1511-1514
198. SCHWARTZ A., ORBACH-ARBOUYS S., GERSHON R.K.
Participation of cyclophosphamide-sensitive T cells in graft-versus-host reactions.
J.Immunol., 1976, 117(3), 871-875
199. SEEMAYER T.A., LAPP W.S., BOLANDE R.P.
Thymic involution in murine graft-versus-host reaction: epithelial injury mimicking human thymic dysplasia.
Ann.J.Pathol., 1977, 88(1), 119-134
200. SHAND F.L.
Analysis of immunosuppression generated by the graft-versus-host reaction. II.Characterization of the suppressor cell and its mechanism of action.
Immunology, 1976, 31(6), 943-951
201. SHAND F.L.
Analysis of immunosuppression generated by the graft-versus-host reaction. I. A suppressor T-cell component studied in vivo.
Immunology, 1976, 29(6), 953-965
202. SHAND F.L.
Characterization of the suppressor cell generated in a murine graft-versus-host reaction (GVHR)
Transplant.Proc., 1977, 9(1), 277-279
203. SHAND F.L.
Ly and Ia phenotype of suppressor T cells induced by graft-versus-host reaction.
Eur.J.Immunol., 1977, 7(10), 746-748
204. SHEEHY M.J., SONDEL P.M., BACH M.L., WANK R., BACH F.H.
HLA LD (lymphocyte defined typing: a rapid assay with primed lymphocytes.
Science, 1975, 188, 1308-1310
205. SHULMAN H.M., SALE G.E., LERNER K.G., BARKER E.A., WEIDEN P.L., SULLIVAN K., GALLUCCI B., THOMAS E.D., STORB R.
Chronic cutaneous graft-versus-host disease in man.
Am.J.Pathol., 1978, 91(3), 545-570

206. SIDKY Y.A., AUERBACH R.
Lymphocyte-induced angiogenesis: a quantitative and sensitive assay of the graft-versus-host reaction.
J.Exp.Med., 1975, 141(5), 1084-1100
207. SIIMES M.A., JOHANSSON E., RAPOLA J.
Scleroderma-like graft-versus-host disease as late consequence of bone marrow grafting.
Lancet, 1977, 8042 (ii), 831-832
208. SIMONSEN M.
Biological incompatibility in kidney transplantation in dogs.
Acta Pathol.Microbiol.Scand., 1953, 32, 3684
209. SIMONSEN M.
Graft-versus-host reactions: their natural history and applicability as tools of research.
Prog.Allergy, 1962, 6, 349-467
210. SIMONSEN M.
Graft-versus-host studies in experimental animals.
Transplant.Proc., 1976, 8(3), 329-333
211. SIMPSON E.
Stimulation of mixed lymphocyte cultures and cytotoxic responses: evidence that T cells express SD but not LD antigens whereas B cells express both.
Eur.J.Immunol., 1975, 5, 456-461
212. SCAVIN S., FUKS Z., KAPLAN K.S., STROBER S.
Transplantation of allogeneic bone marrow without graft-versus-host disease using total lymphoid irradiation.
J.Exp.Med., 1978, 147(4), 963-972
213. SMALL M.
Quantification of donor T cell reactivity in a graft-versus-host response.
Transplantation, 1975, 19(2), 180-182
214. SONDEL P.M., SHEEHY M.J., BENICKE C., ALTER B.J.
BACH F.H.
Specific detection of HLA-D antigens using primed LD typing (PLT).
Transplant.Proc., 1976, 8(3), 449-453
215. STORB R., EPSTEIN R.B., GRAHAM T.C., THOMAS E.D.
Methotrescate regimens for control of graft-versus-host disease in dogs with allogeneic marrow grafts.
Transplantation, 1970a, 9(3), 240-246

216. STORB R., GLUCKMAN E., THOMAS E.D., DUCKNER C.D., CLIFT R.A., FEFER A., GLUCUSBERG H., GRAHAM T.C., JOHNSON F.L., LERNER K.G., NEIMAN P.E., OCHS H.
Treatment of established human graft-versus-host disease by antithymocyte globulin.
Blood, 1974, 44(1), 57-76
217. STORB R., KOLB H.J., GRAHAM T.C., KOLB H., WEIDEN P.L., THOMAS E.D.
Treatment of established graft-versus-host disease in dogs by antithymocyte serum or prednisone.
Blood, 1973, 42(4), 601-609
218. STORB R., TSOI M.S., WEIDEN P.L., GRAHAM T.C., THOMAS E.D.
Studies on the mechanism of stable graft-versus-host tolerance in canine and human radiation chimeras.
Transplant.Proc., 1976, 8(4), 561-564
219. STORB R., WEIDEN P.L., GRAHAM T.C., LERNER K.G., THOMAS E.D.
Marrow grafts between DLA-identical and homozygous correlated dogs. Evidence for an additional locus involved in graft-versus-host disease.
Transplantation, 1977, 24(3), 165
220. STORB R., WEIDEN P.L., GRAHAM T.C., THOMAS E.D.
Studies of marrow transplantation in dogs.
Transplant.Proc., 1976, 8(4), 545-649
221. STREILEIN J.W.
Analysis of graft-versus-host disease in Syrian hamsters. IV. The refractory state and immunologic competence.
J.Exp.Med., 1972, 135(3), 567-578
222. STREILEIN J.W., STONE M.J.
GVH disease: unmasking of forbidden clones.
Transplant.Proc., 1973, 5(1), 861-864
223. STEILEIN J.W., STONE M.J., DUNCAN W.R.
Studies on the specificity of autoantibodies produced in systemic graft-versus-host disease.
J.Immunol., 1975, 114(1), 255
224. STUTMAN O., YUNIS E.J., GOOD R.A.
Effect of parental strain thymus grafts on neonatally thymectomized F1 hybrids.
Transplantation, 1969, 7, 420-423

225. STUTMAN O., YUNIS E.J., TEAGUE P.O., GOOD R.A.
Graft-versus-host reactions induced by transplantation of
parental strain thymus in neonatally thymectomized F1 hybrid
mice.
Transplantation, 1968, 6, 514-523
226. TERASAKI P.I., PARK M.S., OPELZ G., SAITO S.,
MICKEY M.R.
The role of B-lymphocyte antigens in MLC stimulation.
Transplant.Proc., 1977, 9(1), 469-473
227. THOMAS E.D.
Bone marrow transplantation.
Clin.Immunobiol., F.H.Bach, R.A.Good eds, Acad.Press,
1974, Vol.2, 2-32
228. THOMAS E.D., STORB R., CLIFT R.A., FEFER A.,
JOHNSON F.L., NEIMAN P.E., LERNER K.G., GLUCKS-
BERG H., BUCKNER C.D.
Bone marrow transplantation.
N.Engl.J.Med., 1975, 292(17), 895-902
229. THORSBY E., ALBRECHTSEN D., HIRSCHBERG H.,
KAAKINEN A., SOLHEIM B.G.
MLC-activating HLA D determinants: identification, tissue
distribution and significance.
Transplant.Proc., 1977, 9(1), 393-399
230. TIGELAAR R.E., ASOFSKY R.
Synergy among lymphoid cells mediating the graft-versus-host
response. V. Derivation by migration in lethally irradiated
recipients of two interacting subpopulations of thymus-derived
cells from normal spleen.
J.Exp.Med., 1973, 137(1), 2, 239-253
231. TIGELAAR R.E., ASOFSKY R.
Graft-versus-host reactivity of mouse thymocytes : effect of
cortisone pretreatment of donors.
J.Immunol., 1973, 110(2), 567-574
232. TIGELAAR R.E., GERSHOM R.K., ASOFSKY R.
Graft-versus-host reactivity of mouse thymocytes: effect of
in vitro treatment with anti-TL serum.
Cell.Immunol., 1975, 19(1), 58-64
233. TOURAINE J.L.
Lymphocyte differentiation in vitro and following immunological
reconstitution in vivo.
Path.Biol., 1978, 26(1), 19-20

234. TOURAINÉ J.L.
Human T-lymphocyte differentiation in immunodeficiency diseases and after reconstitution by bone marrow or fetal transplantation.
Proc.3rd Workshop of the International Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation in Mn, R.A.Good, D.W. Van Bekkum and J.Finstad: eds, in press.
235. TOURAINÉ J.L., GOJON M.B., NAVARRO J., GENIN C., FALCHETTI R., TOURAINÉ F., de BOUTEILLER O.
Attempted characterization of the T-cell subset responsible for the induction of GvHR.
In "Human Bone Marrow Transplantation in Europe", J.L. Touraine edit., Excerpta Medica, Amsterdam, 1979(in press).
236. TOURAINÉ J.L., HADDEN J.W., GOOD R.A.
Sequential stages in human T lymphocyte differentiation.
Proc.Nat.Acad.Sci.(Wash.), 1977, 74, 3414
237. TOURAINÉ J.L., TOURAINÉ F., KISZKISS D.F., CHOI Y.S., GOOD R.A.
Heterologous specific antiserum for identification of human T lymphocytes.
Clin.Exp.Immunol., 1974, 16, 503-520
238. TREIBER W., LAPP W.S.
Graft-versus-host-induced immune suppressing. The effect of antigenic stimulation in cell-mediated and humoral immune responses.
Transplantation, 1973, 16(3), 211-216
239. TREIBER W., LAPP W.S.
Experimental stimulation of cell-mediated immunity without concomittant stimulation of humoral immunity in graft-versus-host immunosuppressed mice.
Transplantation, 1976, 21(5), 391-398
240. TRENTIN J.J., JUDD K.P.
Prevention of acute graft-versus-host (GVH) mortality with spleen-absorbed antithymocyte globulin (ATG).
Transplant.Proc., 1973, 5.(1), 865-868
241. TSOI M.S., STORB R., JONES E., WEIDEN P.L., SHULMAN H., WITHERSPOON R., ATKINSON K., THOMAS E.D.
Deposition of IgM and complement at the dermoepidermal junction in acute and chronic cutaneous graft-versus-host disease in man.
J.Immunol., 1978, 120(5), 1485-1492

242. TYAN M.L.
Modification of severe graft-versus-host disease with
antisera to the θ antigen or whole serum.
Transplantation, 1973, 15(6), 601
243. TYAN M.L.
Graft-versus-host disease. Modification with concanavalin A
Transplantation, 1974, 18(4), 305-312
244. ULLMAN S., SPIELVOGEL R.L., KERSEY J.H.,
GOLTZ R.W.
Immunoglobulins and complement in skin in graft-versus-
host disease.
Ann.Intern.Med., 1976, 85(2), 2050
245. UMIEL T.
Specific inhibition of the graft-versus-host reaction in fetal
or neonatal liver chimeras.
Transplantation, 1975, 19(6), 485-494
246. UPHOFF D.E.
Alteration of homograft reaction by A-methopterin in lethally
irradiated mice treated with homologous marrow.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1958, 99, 651-653
247. UPHOFF D.E.
Mechanisms in graft-versus-host reactions: an immunolo-
genetic appraisal.
Transplant.Proc., 1976, 8(4), 515-519
248. URSO P., GENGOZIAN N.
Immune competence of splenic lymphocytes following graft-
versus-host disease in mouse allogeneic radiation chimeras.
J.Immunol., 1977, 118(2), 657-661
249. VAN BEKKUM D.W.
Use and abuse of hemopoietic cell grafts in immune deficiency
disease.
Transplant.Rev., 1972, 9(3), 53
250. VAN BEKKUM D.W.
Bone marrow transplantation.
Transplant.Proc., 1977, 10(1), 147-154
251. VAN BEKKUM D.W., BALNER H., DICKE K.A., VAN DEN
BERG F.G., PRINSEN G.H., HOLLANDER C.F.
The effect of pretreatment of allogeneic bone marrow graft
recipients with antilymphocytic serum on the acute graft-versus-
host reaction in monkeys.
Transplantation, 1972, 13(4), 400-407

252. VAN BEKKUM D.W., KNAAN S.
On the treatment of secondary disease with corticosteroids.
Path.Biol., 1978, 26(1), 51
253. VAN ROOD J.J., BACH M.
Histocompatibility testing in man.
Transplant.Proc., 1977, 9(1), 1267-1269
254. VAN ROOD J.J., VAN LEEUWEN A.
Major and minor histocompatibility systems in man and
their importance in bone marrow transplantation.
Transplant.Proc., 1976, 8, 429-436
255. VAN ROOD J.J., VAN LEEUWEN A., GOULMY E.,
TERMIJTELEN A., BRADLEY B.A., BRAND A.,
EERNISSE J.G.
The importance of non-HLA systems and the feasibility of
the use of unrelated donors in bone marrow transplantation.
Transplant.Proc., 1978, 10(1), 47-51
256. VAN VLOTEN W.A., SCHEFFER E., DOOREN L.J.
Localized scleroderma-like lesions after bone marrow
transplantation in man.
Br.J.Dermatol., 1977, 96, 337-341
257. VITALE B., JAKSIC B., MATOSIC M., SILOBRCIC V.,
TOMAZIC V.
Acute graft-versus-host reaction in mice. I. Cellular events.
Transplantation, 1976, 21(6), 502-510
258. VIRELIZIER J.L., DURANDY A., BALLEET J.J.,
GRISCELLI C.
Immunological dysregulation after bone-marrow transplan-
tation in patients with severe combined immunodeficiency.
Path.Biol., 1978, 26(1), 21-22
259. VON BOEHMER H., SPRENT J.
T-cell function in bone marrow chimeras: absence of host-
reactive T cells and cooperation of helper T cells across
allogeneic barriers.
260. VON BOEHMER H., SPRENT J., NABHOLZ M.
Tolerance to histocompatibility determinants in tetraparental
bone marrow chimeras.
J.Exp.Med., 1975, 141(2), 322-334
261. VON BOEHMER H., SPRENT J., NABHOLZ M.
Hemopoietic reconstitution obtained in F1 hybrids by grafting
of parental marrow cells.
Transplant.Proc., 1976, 8(3), 355-358

262. WARA D.W., AMMANN A.J.
Thymosin treatment of children with primary immuno-
deficiency disease.
Transplant.Proc., 1978, 10(1), 203-209
263. WEIDEN P.L., DONEY K., STORB R., THOMAS E.D.
Anti-human thymocyte globulin (ATG) for prophylaxis and
treatment of graft-versus-host disease in recipients of
allogeneic marrow grafts.
Transplant.Proc., 1978, 10(1), 213-216
264. WINSTON D.J., MEYER D.W., GALE R.P., YOUNG L.S.
and The UCLA Bone Marrow Transplant Team
Further experience with infections in bone marrow transplant
recipients.
Transplant.Proc., 1978, 10(1), 247-254
265. WOLTERS E.A.J., BENNER R.
Immunobiology of graft-versus-host reaction. I. Symptoms
of graft-versus-host disease in mice are preceded by delayed
type hypersensitivity to host histocompatibility antigens.
Transplantation, 1978, 26(1), 40-45
266. YAMASHITA A., MIYAMOTO M., HATTORI Y.,
KITAWAKI Y.
Augmentation of rat graft-versus-host reaction by colloidal
carbon.
Transplantation, 1978, 26(1), 56-61
267. YOUNG L.S., JORDAN M.C.
Infection in marrow transplantation : problems and perspectives.
Transplant.Proc., 1978, 10(1), 259-262
268. YUNIS E.J., AMOS D.B.
Three closely linked genetic systems relevant to transplantation.
Proc.Nat.Acad.Sci.USA, 1971, 68, 3031-3035
269. YUNIS E.J., FERNANDES G., SMITH J., GOOD R.A.
Long survival and immunological reconstitution following
transplantation with syngeneic or allogeneic fetal liver and
neonatal spleen cells.
Transplant.Proc., 1976, 8(4), 521-525
270. ZWAAN F.E.
The problem of viral infections after bone marrow transplanta-
tion.
Path.Biol., 1978, 26(1), 53-54
271. ZINCKERNAGEL R.M.
H2 restriction of virus-specific cytotoxicity across the H2
barrier. Separate effector T-cell specificities are associated
with self H2 and with the tolerated allogeneic H2 in chimeras.
J.Exp.Med., 1976, 144, 933-945

